Aus der Klinik für Nuklearmedizin der Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. med. F. Ritzl

Messung der globalen Nierenfunktion - Beta-2-Microglobulin im Vergleich zu ^{131}Jod-Hippuran und Kreatinin -

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lothar Fink

~~1982~~
1983

Aus der Klinik für Nuklearmedizin der Kliniken der Stadt Wuppertal
Direktor: Professor Dr. med. F. Ritzl

Messung der globalen Nierenfunktion - Beta-2-Microglobulin im Vergleich zu ^{131}Jod-Hippuran und Kreatinin -

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Medizin der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Lothar Fink

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der
Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. Ritzl
Korreferent
gez.: Prof. Dr. Jahnke

Dissertationsdruckerei F. Hansen, Otto-Fischer-Str. 31-35, 5000 Köln 1, Tel. 445563

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. F. Ritzl für die freundliche Überlassung des Themas und die Hilfe und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. K. Jahnke bin ich für die sehr korrekte Durchsicht der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Ferner danke ich Herrn Prof. Dr. med. Albrecht, Herrn Prof. Dr. med. Gehrmann und Herrn Prof. Dr. med. Jahnke für die Überlassung der Krankengeschichten zur Einsichtnahme.

Den Mitarbeitern der Nuklearmedizinischen Klinik, die mir bei der Durchführung der Laborarbeiten, bei der Erstellung des EDV-Programms und Bewältigung der übrigen organisatorischen Schwierigkeiten jederzeit hilfreich zur Seite standen, möchte ich hiermit meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543905_0020

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Material und Methoden	3
III.	Patienten	6
IV.	Ergebnisse	8
V.	Qualitative und quantitative Beurteilung	25
VI.	Diagnosen	34
VII.	Diskussion	51
VIII.	Zusammenfassung	63
IX.	Literaturverzeichnis	64

I. Einleitung

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Hormone, Proteasen und Proteine auf ihre diagnostische Bedeutung in der Humanmedizin untersucht (2,26,36,37). Hier soll über das $ß_2$-Microglobulin ($ß_2$-m) berichtet werden, das 1968 von BERGGARD und BEARN entdeckt wurde (1).

Das aus einer einzigen Polypeptidkette bestehende Molekül hat ein Molekulargewicht von 11800 Dalton mit etwa 100 Aminosäureresten. Es konnte im Serum, Urin, Liquor und anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden (1,12,48). $ß_2$-m kann ebenso wie andere low-molecular-weight Proteine die Membran der Glomerula leicht passieren und wird im proximalen Teil der Tubuli zu 99 % rückresorbiert. BERNIER und CONRAD wiesen bei Ratten nach, daß das Eiweiß in den Tubuluszellen katabolisiert wird (3). Im Urin gesunder Menschen sind nur geringe Mengen des Proteins nachweisbar (33,49). Die Höhe des Serumspiegels ist ein Maß für die Nierenfunktion und ein Parameter bei der Überwachung von Nierentransplantaten. So deutet ein Abfall der Serumkonzentration schon in der anurischen Phase nach erfolgter Transplantation auf die katabole Wirkung der übertragenen Niere hin (5,38).

Aber nicht nur in der Diagnostik und Überwachung bei Nierenerkrankungen ist $ß_2$-m von Bedeutung. Das LMW-Protein konnte auf der Oberfläche von Leukozyten und anderen Blutzellen außer Erythrozyten nachgewiesen werden (11,35). BERNIER zeigte in vitro, daß stimulierte Lymphozyten $ß_2$-m synthetisieren können (4). Er vermutete eine immunologische Funktion des Moleküls und tatsächlich besteht eine homologe Aminosäurenfrequenz zwischen dem Protein und dem konstanten Teil der leichten und schweren Kette des Immunglobulins G (35,46). NAKAMURO et al. fanden 1973, daß das $ß_2$-m in hohem Maße mit Teilen des HL-A-Antigens übereinstimmt und den konstanten Teil ersetzen kann (29). Zu dem gleichen Ergebnis kam PETERSON, der nachwies, daß das elektrophoretische Verhalten der low-weight-HL-A-Polypeptidkette mit dem des $ß_2$-m identisch ist (34). Die Übereinstimmung mit Teilen des Immunglobulins G und mit Abschnitten des HL-A-Antigens ließ MARX vermuten, daß es eine Verbindung zwischen den Antikörpern bzw. Immunglobulinen und HL-A-Antikörpern geben müsse (28). Die Funktion des Proteins ist trotz aller bisher durchgeführten Untersuchungen ungeklärt. Bisher liegen Untersuchungen vor, inwieweit Einschränkungen der glomerulären Filtrationsrate der Niere mit dem Serumspiegel des $ß_2$-m zusammenhängen (25,50). Es besteht eine hohe Korrelation zwischen der Abnahme der GFR und dem Anstieg der Serumkonzentration des Proteins.

In dieser Arbeit wird die $ß_2$-m Serumkonzentration, die $ß_2$-m Ausscheidung im Urin und die Kreatininserumkonzentration mit der ^{131}Jod-Hippuran-Clearance (IOH-Clearance) verglichen. Es soll untersucht werden, ob die Bestimmung des Microglobulins im Serum und Spontanurin neben der Durchführung der seitengetrennten Clearance-Untersuchung mit ^{131}Jod-Hippuran

eine ergänzende Aussage über die Funktion der Nieren bei verschiedenen urologischen und nephrologischen Erkrankungen zuläßt.

II. Material und Methoden

Das Serum und der Spontanurin von Patienten aus verschiedenen Kliniken des Klinikums Barmen, aus der nephrologischen Abteilung des Klinikums Elberfeld sowie aus Kliniken der Umgebung Wuppertals wurden untersucht. Die Patienten wurden zur Durchführung der Sequenzscintigraphie, der Isotopennephrographie und der seitengetrennten ^{131}Jod-Hippuran-Clearance im Laufe des Jahres 1979 bis März 1980 in der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums Barmen vorgestellt. Die Bestimmung der seitengetrennten Clearance erfolgte in Anlehnung an das von OBERHAUSEN und ROHMANN beschriebene Verfahren (30). Jedoch wurde anstelle der beiden Nephrographie- und Ganzkörpersonden eine Anger-Kamera verwendet, die zur Aufzeichnung und Auswertung der gemessenen Aktivitäten an eine Rechnereinheit des Typs Gamma 11 gekoppelt war. Unter Anwendung der "regions of interest" Technik ist die Ableitung von regionalen Gamma-Kamera Teilkörper- bzw. Nephrogrammkurven möglich. 30 Minuten vor der Untersuchung nahmen die Patienten eine standardisierte Flüssigkeitsmenge (10ml/kg Körpergewicht) zu sich und entleerten die Blase. Die Sequenzscintigraphie, die Isotopennephrographie und die seitengetrennte Clearancebestimmung wurden in Bauchlage durchgeführt. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Nephroptose folgte im Vergleich zur Voruntersuchung eine Aufnahme in sitzender Position. Vor der Injektion von 20 - 40 /uCi ^{131}Jod-Hippuran wurde eine Leerblutprobe entnommen. Aus dieser Probe wurde die $ß_2$-m Serumbestimmung vorgenommen.

Zur Bestimmung der Gesamtclearance wurde eine "region of interest" außerhalb der Nieren im oberen Bauchraum gewählt. Die Aktivitätsabnahme im gemessenen Teilkörper wird für den Ganzkörper berechnet und entspricht der Ausscheidung der Substanz durch die Nieren. Vorausgesetzt wird lediglich, daß die Ausscheidungsrate der Substanz aus dem Organismus proportional seiner Plasmakonzentration ist. Der Plasmaspiegel weist also während der Untersuchung keinen konstanten Wert auf, wie es bei den klassischen Verfahren Voraussetzung ist. Die Clearance ist unter diesen Bedingungen gleich der pro Zeiteinheit ausgeschiedenen Substanzmenge - dm/dt dividiert durch die jeweilige Plasmakonzentration p:

$$Cl = \frac{-\,dm}{dt} \times \frac{1}{p}$$

Die Abnahme der Radioaktivität aus dem Körper wird in Abhängigkeit von der Zeit als Kurve registriert.
14 und 22 Minuten nach Beginn der Untersuchung werden Blutproben zur Bestimmung der Plasmakonzentration des Jod-Hippuran durchgeführt. Der Aktivitätsabfall zur Zeit der Blutentnahme - dm / dt entspricht der Steigung der Tangente der Körperfallkurve zu diesem Zeitpunkt.

Zur Bestimmung der seitengetrennten Clearance wird die Körperaktivitätskurve auf die Radioisotopennephrographiekurven projiziert. Die von beiden Kurven umschlossenen Flächen I_{rechts} und I_{links} ergeben zwischen t_1 (= 0,75 Minuten post injectionem) und t_2 (= 2 Minuten post injectionem) ein Maß für die Anreicherung der Clearancesubstanz in den Nieren.

Eine Ausscheidung hat bis dahin noch nicht stattgefunden. Aus der Ganzkörperclearance und den Flächenintegralen der rechten und linken Niere errechnet man die seitengetrennte Clearance nach:

$$Cl_R = \frac{I_R}{I_R + I_L} \times Cl_{tot.}$$

$$Cl_L = \frac{I_L}{I_R + I_L} \times Cl_{tot.}$$

Cl_R : Clearance der rechten Niere
Cl_L : Clearance der linken Niere
$Cl_{tot.}$: Ganzkörperclearance
I_R : Flächenintegral über der rechten Niere
I_L : Flächenintegral über der linken Niere

Die Spontanurinproben wurden aus organisatorischen Gründen auf den jeweiligen Stationen der Patienten gesammelt. Da die Untersuchungen in der Regel vormittags durchgeführt wurden, handelte es sich um Urin, der etwa 1 bis 3 Stunden nach dem Frühstück gelassen wurde. Um einen signifikanten Abbau von $ß_2$-m im Urin bei einem pH-Wert unter 5,5 auszuschließen, wurden nur Urine mit einem darüberliegenden pH verwendet. Bis zur Bestimmung wurden die Proben bei -20° C eingefroren. Die radioimmunologische Bestimmung erfolgte mit Hilfe des $ß_2$-micro Tests der Deutschen Pharmacia GmbH Freiburg (12).

Die Serumproben wurden 200-fach, die Urine 5- und 100-fach bzw. bei höheren Werten entsprechend der erwarteten Größe bis zu 1000-fach verdünnt. Zur Qualitätskontrolle wurde in jeder Untersuchungsreihe Phadebas Referenzserum mitbestimmt.

Der Variationskoeffizient betrug in der ersten Serie (n = 20) 8,8% und in der zweiten (n = 6) 5,8% . Die Reproduzierbarkeit der Bestimmungen liegt damit in dem auch von anderen Autoren angegebenen Bereich (1,5). Von jeder Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

III. Patienten

230 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 34,7 Jahren wurden untersucht. Darunter befanden sich 51 Kinder im Alter bis zu 12 Jahren. Der jüngste Patient war 6 Monate, der älteste 79 Jahre alt. Die Diagnosen wurden den Entlassungsberichten der Patienten entnommen. Lediglich bei den direkt von Hausärzten ambulant vorgestellten Patienten wurden die mitgeteilten Diagnosen, die sich auf vorher durchgeführte Untersuchungen stützen, ausgewertet.

Zusammengefaßt lassen sich 13 verschiedene Krankheitsgruppen mit Untergruppen aufführen (Tab.1). 235 Serumproben (bei 4 Patienten sind innerhalb des Untersuchungszeitraums Kontrollen durchgeführt worden) und 114 Spontanurinproben wurden untersucht. Zusätzlich sind 157 Serumkreatininwerte sowie andere laborchemische Parameter wie Harnstoff, Harnsäure und die Elektrophorese des Untersuchungstages aus den Krankengeschichten übernommen worden.

Tabelle 1
Aufgliederung des Patientengutes nach Diagnose und Alter

Diagnose	Erwachsene	Kinder	Gesamt
Hydronephrose			
einseitig	21	4	25
beiderseits	3	3	6
Nephrolithiasis			
einseitig	8	1	9
beiderseits	2	-	2
Reflux			
einseitig	6	4	10
beiderseits	-	5	5
Ureterabgangsstenose			
einseitig	11	6	17
beiderseits	2	2	4
Pyel. Schrumpfniere	12	5	17
Glomerulonephritis	1	3	4
Hypertonie			
essentielle	19	-	19
renale	2	1	3
Durchblutungsstörung der Niere	9	-	9
Niereninsuffizienz	25	3	28
Uro-Tuberkulose	4	-	4
Hypernephrom	4	-	4
Nierenmißbildungen	26	2	28
Mikrohämaturie	3	3	6
Verschiedene	21	9	30
Gesamt	179	51	230

IV. Ergebnisse

Die Verteilung der $ß_2$-m Serum- und Urinkonzentrationen sowie der auf die Körperoberfläche bezogenen Clearancewerte sind in den Histogrammen der Abbildungen 1 - 3 dargestellt.

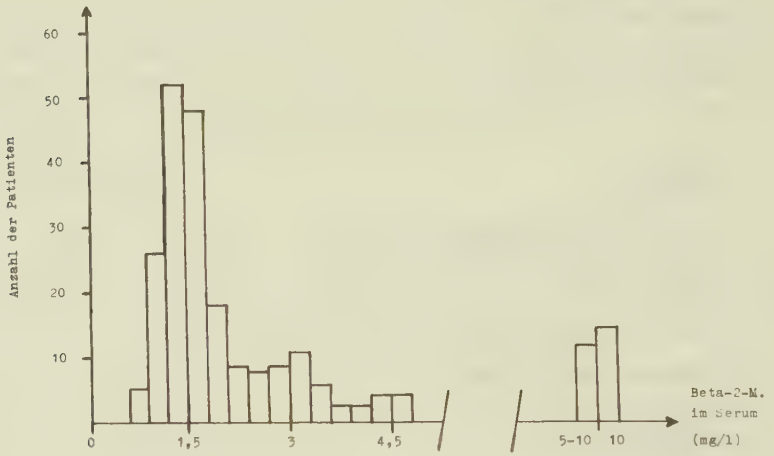

Abb. 1:
Verteilung der Beta-2-Microglobulin-Konzentration im Serum.
Erwachsene und Kinder, n = 235

Bei 44 % der hier untersuchten Patienten liegen die Serumspiegel zwischen 1,2 mg/l und 1,8 mg/l. Eine ähnliche Verteilung mit einem deutlichen Gipfel in diesem Bereich fanden schon EVRIN und WIBELL bei Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (14). Der niedrigste gemessene Wert betrug 0,6 mg/l, der höchste 20,2 mg/l.

Normalwerte:

Der Normalwert für $ß_2$-m im Serum wird für Säuglinge mit 2,3 ± 0,74 mg/l angegeben und erreicht im Alter von 12 Jahren den Mittelwert für Erwachsene von 1,5 mg/l bzw. 1,8 mg/l. Der Normbereich für Erwachsene reicht von 1,1 mg/l bis 2,4 mg/l Serum (1,7,12,13).

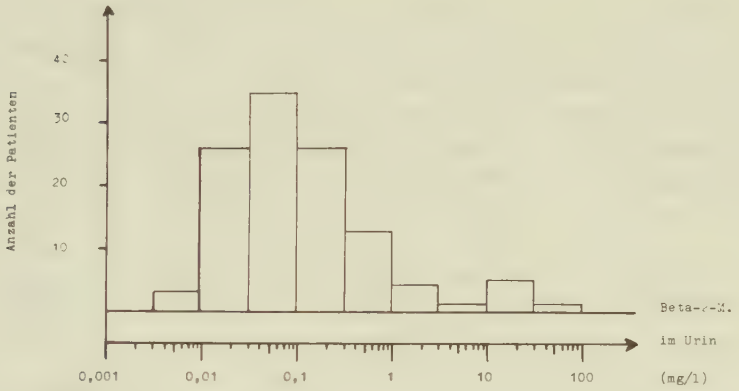

Abb. 2:
Verteilung der Beta-2-Microglobulin-Konzentration im Spontanurin.
Erwachsene und Kinder, n = 114

Die Verteilung der Spontanurinkonzentrationen ist bei halblogarithmischer Darstellung nahezu symmetrisch. Der niedrigste Wert betrug hier 0,006 mg/l, der höchste 32,75 mg/l Urin. 72 % der untersuchten Proben hatten Konzentrationen, die kleiner als 0,2 mg/l waren.

Normalwerte:

Die Angaben über den Normbereich der $ß_2$-m Konzentration im Spontanurin werden für die verschiedenen Nationen unterschiedlich angegeben. Die obere Normgrenze in der Bundesrepublik Deutschland beträgt 0,2 mg/l Spontanurin (40, 43).

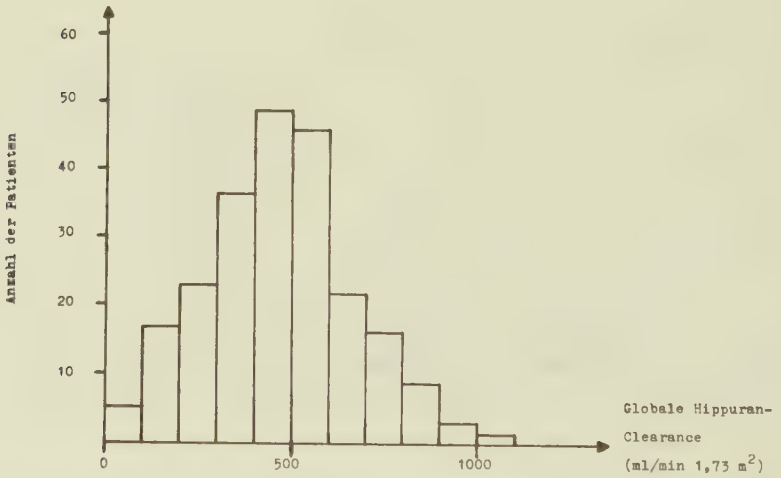

Abb. 3:
Verteilung der globalen ^{131}Jod-Hippuran-Clearance.
Erwachsene und Kinder, n = 235

Die symmetrische Verteilung der ^{131}Jod-Hippuran-Clearance weist einen deutlichen Gipfel zwischen 400 und 600 ml/min 1,73 m^2 auf. Dieser Bereich umfaßt 42 % des untersuchten Patientengutes. Der kleinste ermittelte Clearancewert lag bei 63,4 ml/min, der größte bei 1047 ml/min.

Normalwerte:

Der Mittelwert der auf die Körperoberfläche bezogenen globalen Hippuran-Clearance lautet für Männer 550 ± 130 ml/min und für Frauen 530 ± 110 ml/min (8). Bei anderen Autoren liegen die ermittelten Werte mit 497 ± 114 ml/min etwas niedriger (18). In dieser Studie werden Klärleistungen unter 400 ml/min als vermindert angesehen.

1. Zusammenhang zwischen IOH-Clearance und dem $ß_2$-m Serumspiegel

Schon mehrere Autoren beschrieben die Abhängigkeit der $ß_2$-m Serumkonzentration von der glomerulären Filtrationsrate der Niere (24,50). Dabei waren die Serumwerte schon in einem Bereich der GFR von weniger als 75 ml/min, also im sogenannten kreatininblinden Bereich, erhöht.

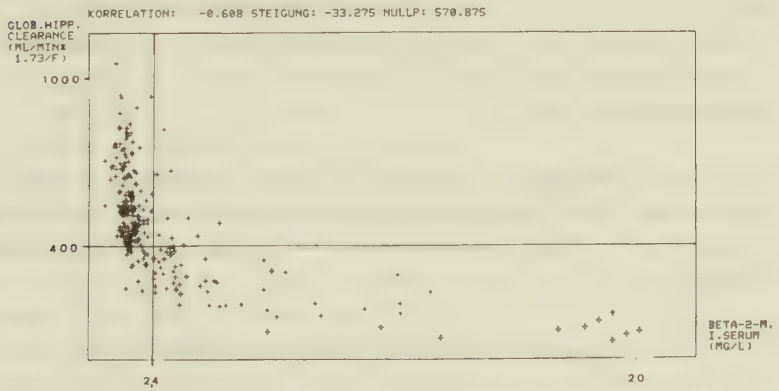

Abb. 4: Korrelation zwischen globaler Hippuran-Clearance und der Beta-2-Microglobulin-Konzentration im Serum. n = 235

In der Abbildung 4 ist die globale Hippuran-Clearance und die $ß_2$-m Konzentration im Serum dargestellt. Die Beziehung zwischen beiden Parametern ist durch eine hyperbolische Regression charakterisiert, ähnlich wie sie auch im Vergleich mit der glomerulären Filtrationsrate gefunden wird.
Der hyperbole Verlauf gestattet folgende Aussagen: Im Bereich der globalen Hippuran-Clearance über 400 ml/min spiegeln sich Änderungen der Nierenfunktion in großen Clearanceveränderungen mit nur geringen Abweichungen des $ß_2$-m Serumspiegels wieder. Die Nieren halten trotz erheblicher Differenzen der tubulären Klärfunktion (bis zu 650 ml/min) den Serumspiegel in einem konstanten Bereich. Einige normale Proteinkonzentrationen sind auch noch bei Filtrationsleistungen bis zu 300 ml/min anzutreffen. In der Mehrzahl der Fälle steigt die $ß_2$-m Konzentration bei Clearancewerten unter 400 ml/min an. Geringe Clearanceveränderungen gehen nun mit großen Serumspiegelbewegungen einher, das heißt, daß in diesem Bereich das $ß_2$-m ein empfindlicherer Parameter der Nierenfunktion ist.

Bei logarithmischer Darstellung (Abb. 5) beider Meßwerte erhält man einen linearen Zusammenhang, der sich durch die Gleichung der Regressionsgeraden folgendermaßen beschreiben läßt:

$$\ln Cl_{glob.} = - 0{,}604 \times \ln ß_2\text{-m} / S + 6{,}522$$

$\ln Cl_{glob.}$: Log. naturalis der globalen Hippuran-Clearance
$\ln ß_2$-m / S: Log. naturalis der $ß_2$-m Serumkonzentration

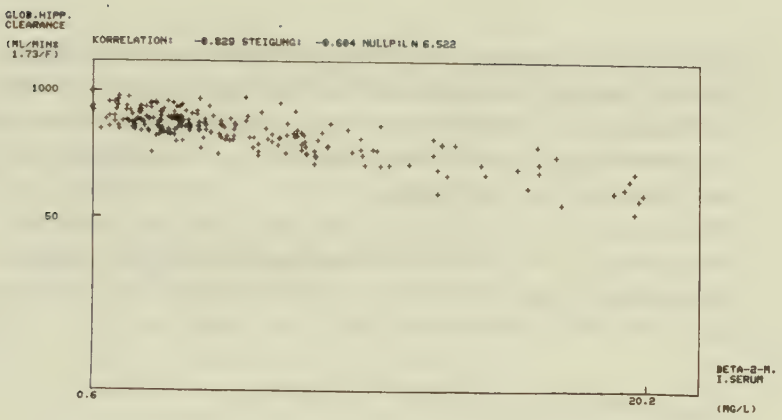

Abb. 5:
Korrelation zwischen globaler Hippuran-Clearance und Beta-2-Microglobulin im Serum bei doppellogarithmischer Darstellung.
Erwachsene und Kinder, n = 235

Der Korrelationskoeffizient mit r = - 0,829 beschreibt den engen Zusammenhang beider Parameter.
Der Korrelationskoeffizient für die Erwachsenen liegt mit r = - 0,853 deutlich höher als bei Kindern, bei denen r = - 0,752 beträgt.
Vergleicht man die Korrelationen der auf die Körperoberfläche normierten Clearance und der nicht normierten absoluten Clearance mit dem Microglobulinserumspiegel, so weist die auf Körperoberfläche normierte Clearance einen engeren Zusammenhang mit dem $ß_2$-m Serumspiegel auf (r = - 0,829) als die absolute (r = - 0,776).

$ß_2$-m wird unabhängig vom Körpergewicht, von der Körperoberfläche, von der Muskelmasse und vom Geschlecht gebildet. Es ist lediglich vom Alter abhängig (12, 48). Der Korrelationskoeffizient zwischen dem Alter und Serum-$ß_2$-m bei gesunden Personen war bei Männern mit r = + 0,63 höher als bei Frauen mit r = + 0,49 (13). Bei den hier untersuchten Patienten ist r = - 0,325 erwartungsgemäß niedriger, da der Serumspiegel mehr durch die Art und Schwere der Erkrankung als durch das Alter beeinflußt wird (Abb. 6).

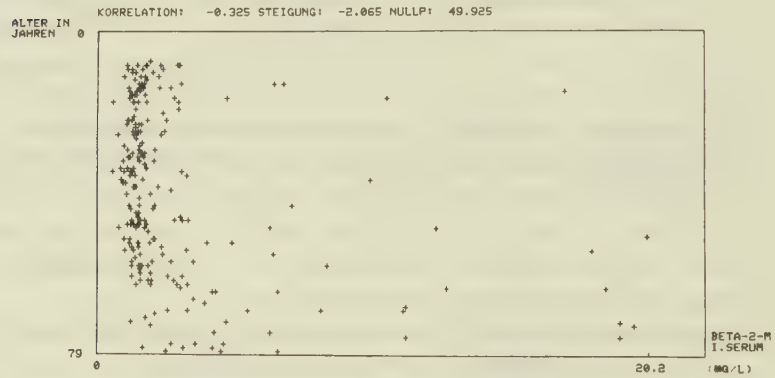

Abb. 6
Beziehung zwischen dem Alter der Patienten und dem Beta-2-Microglobulin-Serumspiegel. n = 235

Dennoch ist der Zusammenhang zwischen $ß_2$-m im Serum und dem Alter signifikant. Bei der Beurteilung der Klärfunktion der Nieren müssen sowohl die Körpergröße, das Körpergewicht als auch das Alter und Geschlecht der untersuchten Personen berücksichtigt werden.

Vergleicht man das Alter der Patienten mit der auf die Körperoberfläche normierten Clearance, so besteht ein größerer Zusammenhang zwischen diesen Parametern (r = + 0,433) als zwischen dem Alter und dem $ß_2$-m Serumspiegel (Abb.7).

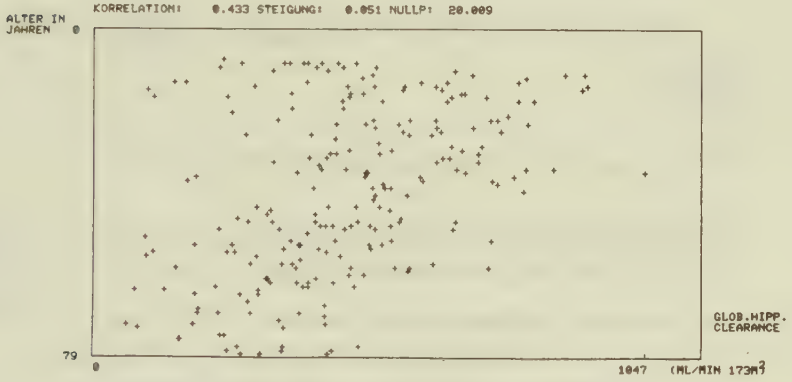

Abb. 7:
Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der globalen Hippuran-Clearance.
n = 235

Bei einem Signifikanzniveau von p = 0,001 besteht ein hoher Zusammenhang zwischen Alter und Hippuran-Clearance. Bei zusätzlicher Normierung der Klärleistung auf das Alter und Geschlecht bei Erwachsenen (n = 179) sinkt r von + 0,566 auf - 0,023, das heißt, daß diese Parameter bei der Beurteilung der Nierenleistung unberücksichtigt bleiben können, da sie aufgrund der guten Normierung ausgeschlossen wurden.

Die $ß_2$-m Werte lassen sich ebenfalls auf das Alter normieren. Das Bezugsalter errechnet sich über den Normierungsfaktor:

$$\frac{G \times 623}{820{,}2 - 6{,}75 \times \text{Alter}} = \text{Faktor}^{*}$$

G = Geschlecht

M = 0,95
W = 1,05

*aus Rechnerprogramm

und beträgt 29,2 Jahre unabhängig vom Geschlecht.

Der Mittelwert für die Serumkonzentration beträgt dann:

$$1{,}058 + 0{,}0115 \times 29{,}2 = 1{,}39 \text{ mg/l} \quad (13)$$

Der Korrelationskoeffizient zwischen Alter und $ß_2$-m im Serum in den hier vorgelegten Fällen sinkt bei Erwachsenen (n = 179) von r = - 0,404 bei unnormierten auf r = - 0,307 bei normierten Werten. Das heißt, daß die von EVRIN und WIBELL angegebene Altersnormierung für gesunde Personen hier unzulänglich ist und in diesen Fällen nicht angewendet werden kann.

Die Abbildung 8 zeigt die alters- und geschlechtsnormierte Clearance und die nach EVRIN und WIBELL altersnormierten Serumkonzentrationen. Stellt man die Korrelationen der altersnormierten und unnormierten $ß_2$-m Serumspiegel bzw. Clearanceleistungen zusammen, so besteht der größte Zusammenhang zwischen der globalen Hippuran-Clearance und der unnormierten $ß_2$-m Serumkonzentration (Tab. 2).

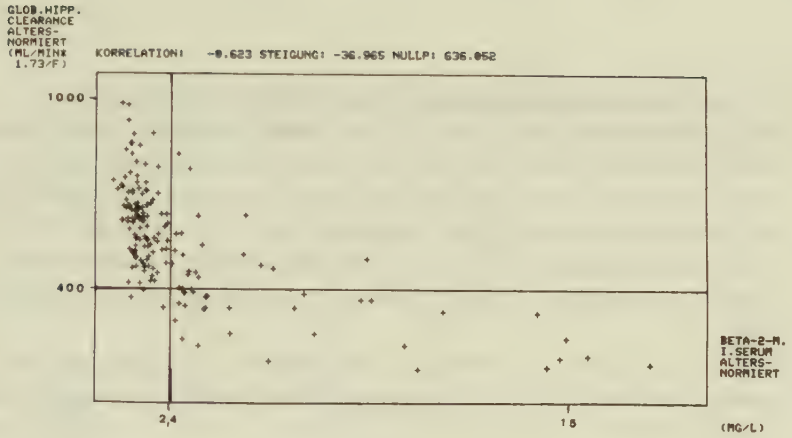

Abb. 8:
Korrelation zwischen altersnormierter globaler Hippuran-Clearance und altersbezogenen Beta-2-Microglobulin-Serumkonzentrationen.
Erwachsene, n = 179

Tabelle 2 Erwachsene n = 179		Korrelationskoeffizient bei doppellog. Abbildung
$ß_2$-m	nicht altersnormiert	- 0,691
glob. Cl.	altersnormiert	
$ß_2$-m	altersnormiert	- 0,765
glob. Cl.		
$ß_2$-m	nicht	- 0,853
glob. Cl.	altersnormiert	

Aufgrund des großen Zusammenhangs zwischen unnormiertem $ß_2$-m und der auf die Körperoberfläche bezogenen globalen Hippuran-Clearance sollen diese beiden Parameter bei den weiteren Überlegungen Verwendung finden.

2. $ß_2$-m im Spontanurin und ^{131}Jod-Hippuran-Clearance

Die Ausscheidung von $ß_2$-m im Urin hängt von der Serumkonzentration des Proteins und der tubulären Rückresorptionsleistung der Niere ab. Die Höhe der IOH-Clearance ist sowohl von der Durchblutung der Niere als auch von der tubulären Sekretionsleistung abhängig, so daß Zusammenhänge zwischen den $ß_2$-m Urinkonzentrationen und den Clearancewerten zu erwarten sind.

Die Abb. 9. gibt die Korrelation zwischen der globalen Hippuran-Clearance und der $ß_2$-m Konzentration bis zu 2 mg/l im Urin wieder.

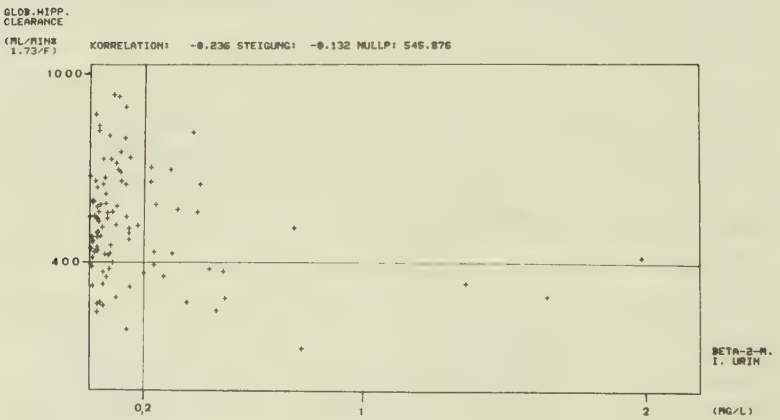

Abb. 9:
Beziehung zwischen der globalen Hippuran-Clearance und der Beta-2-Microglobulin-Konzentration im Spontanurin.
n = 108 (Konzentrationen über 2 mg/l sind der Übersicht wegen nicht dargestellt).

In der Abbildung 10 sind die Meßergebnisse aller Patienten doppellogarithmisch dargestellt. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$\ln Cl_{glob.} = - 0{,}127 \times \ln ß_2\text{-m} / U + 6{,}736$$

Der Korrelationskoeffizient beträgt r = - 0,522.

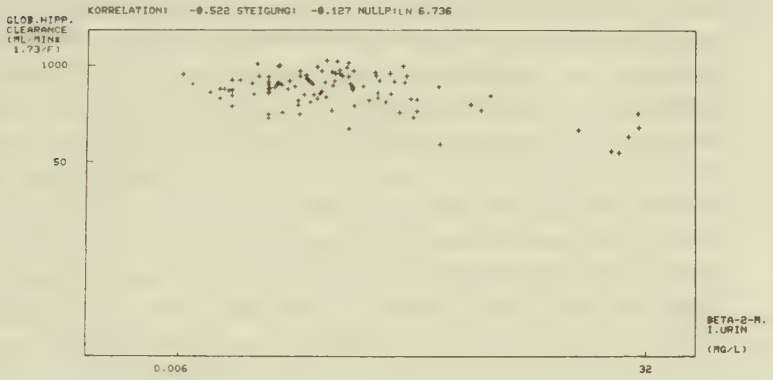

Abb. 10:
Korrelation zwischen globaler Hippuran-Clearance und der Beta-2-Microglobulin-Konzentration im Urin bei doppellogarithmischer Darstellung.
n = 114

Wie schon oben erwähnt, liegt die obere Normgrenze der $ß_2$-m Konzentration im Spontanurin bei 0,2 mg/l. Die Werte sollen, um starke diuresebedingte Schwankungen zu vermeiden, auf das spezifische Gewicht des Urins oder den Kreatiningehalt im Harn bezogen werden (40).

Die stündlich ausgeschiedene Menge des Microglobulins ist auch bei Diureseinduktion ziemlich konstant, der Variationskoeffizient schwankt zwischen 16 % und 32 % (51), jedoch ist die Spontanurinkonzentration von der jeweiligen Verdünnung beeinflußt, so daß Schwankungen zwischen 50 % und 100 % bezogen auf einen 10-Tagesdurchschnittswert ermittelt wurden (23).

KJELLSTRÖM et al. (23) fanden keinen gesetzmäßigen Zusammenhang zwischen dem $ß_2$-m Gehalt und dem spezifischen Harngewicht, dennoch wurden in dieser Arbeit die $ß_2$-m Urinkonzentrationen auf das spezifische Gewicht von 1020 normiert. Aufgrund der vorausgegangenen Überlegungen ist die geringe Korrelation der Urinwerte mit den Clearancewerten erklärbar. Eine quantitative Schätzung der Klärleistung ist aus den Konzentrationsangaben unmöglich und erst bei sehr hohen Microglobulinausscheidungen kann man mit einiger Sicherheit auf eine eingeschränkte Nierenfunktion schließen, während bei stark erniedrigten Clearanceleistungen auch noch normale $ß_2$-m Konzentrationen gefunden werden. Bis zu Microglobulinkonzentrationen von 1 mg/l Urin ist die globale Clearance ein empfindlicherer Parameter der Nierenfunktion, darüber hinaus wird die Schwere des Tubulusschadens besser durch die Höhe der $ß_2$-m Ausscheidung charakterisiert, da sich in diesem Bereich die Clearancewerte nur noch in geringem Maße ändern.

3. $ß_2$m im Serum und $ß_2$-m im Urin

WIBELL und EVRIN (49) fanden, daß bei einem Serum-$ß_2$-m Spiegel von mehr als 4,5 mg/l die Urinausscheidung des Proteins erhöht ist. Sie vermuteten eine Schwelle, ab der eine vollständige tubuläre Rückresorption des Eiweißes nicht mehr

möglich ist. In der Abbildung 11 sind die $ß_2$-m Serumspiegel und Urinkonzentrationen in halblogarithmischer Darstellung aufgezeichnet. Die angenommene Schwelle ist durch die unterbrochene Linie angedeutet. Bis auf eine Ausnahme sind auch innerhalb dieses Patientenkollektivs oberhalb von 4,5 mg/l Serum nur pathologische Urinspiegel anzutreffen. Andere Untersuchungen haben allerdings gezeigt, daß keine Korrelation zwischen der Höhe des Serumspiegels eines LMW-Proteins und dem Anstieg der Urinausscheidung vorliegt, sondern die Urinkonzentration in hohem Maße von der Resorptions- und Katabolisationsleistung im Tubulussystem der Niere abhängt (3,47).

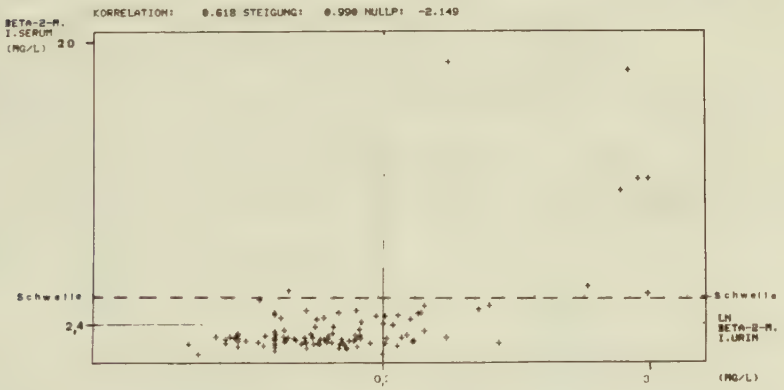

Abb. 11:
Halblogarithmische Darstellung von Beta-2-Microglobulin im Serum und Urin.
n = 114

4. $ß_2$m im Serum, Kreatinin im Serum und globale Hippuran-Clearance

Von 157 Patienten liegen sowohl Kreatinin- als auch $ß_2$-m Bestimmungen vor. Die Kurvenverläufe sind in den Abbildungen 12 a und b wiedergegeben. Die globale Clearance kann durch beide Substanzen angenähert werden. Bei beginnender Clearanceeinschränkung ist schon sehr frühzeitig ein Anstieg der $ß_2$-m Serumkonzentration zu verzeichnen, während die Kreatininerhöhung später beginnt. Bei stärkeren Clearanceverminderungen gibt der Kreatininspiegel den Kurvenverlauf besser wieder als das in diesem Bereich stärker streuende Microglobulin. Die Gleichungen der Regressionsgeraden lauten:

$$\ln Cl_{glob.} = - 0{,}586 \times \ln ß_2\text{-m} / S + 6{,}52$$
$$\ln Cl_{glob.} = - 0{,}73 \times \ln \text{Kreat.} / S + 6{,}145$$

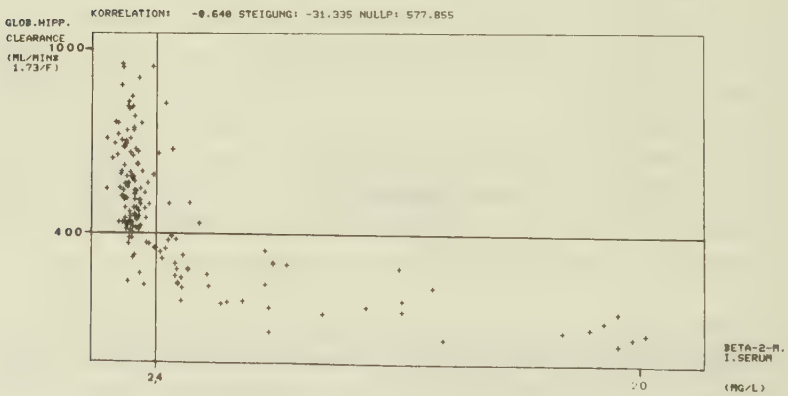

Abb. 12 a:
Korrelation zwischen Beta-2-Microglobulin im Serum und globaler Hippuran-Clearance.
Erwachsene und Kinder, n = 157

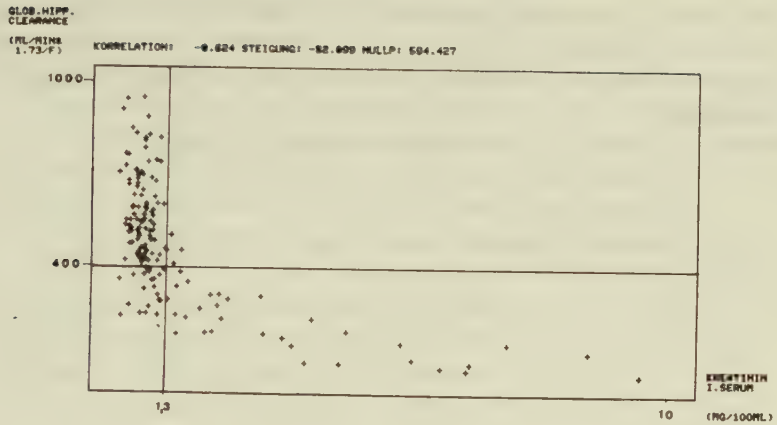

Abb. 12 b:
Korrelation zwischen globaler Hippuran-Clearance und Kreatinin im Serum.
Erwachsene und Kinder, n = 157

Die Korrelationskoeffizienten betragen bei doppellogarithmischer Darstellung für:

$ß_2$-m und IOH-Clearance	r = - 0,836
Kreat. und IOH-Clearance	r = - 0,82

Eine sehr hohe Korrelation besteht zwischen dem $ß_2$-m Serumspiegel und dem Kreatiningehalt im Serum mit r = 0,929. Aus der Abbildung 13 läßt sich nicht entscheiden, ob zwischen beiden Meßwerten ein linearer Zusammenhang (14,48) oder eine logarithmische Beziehung besteht (24). Bei Serumkreatininwerten über 6 mg% flacht die Kurve infolge eines weniger steilen $ß_2$-m Zuwachses ab.

Die Werte liegen alle zwischen 18,2 mg/l und 20,2 mg/l, während der Kreatininspiegel von 6,5 mg% auf 9,5 mg% ansteigt. Die Gleichung der Regressionsgeraden ergibt bei linearer Darstellung:

$$ß_2\text{-m} = 2{,}574 \times \text{Kreat.} - 0{,}464$$

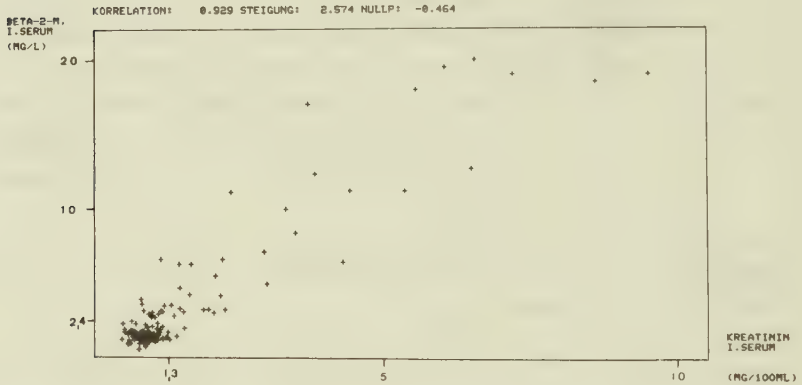

Abb. 13:
Zusammenhang zwischen Beta-2-Microglobulin und Kreatinin im Serum. Erwachsene und Kinder, n = 157

Andere Korrelationen

Folgende andere Korrelationen, die aber nicht näher erläutert werden sollen, wurden errechnet:

$ß_2$-m i. Serum und Serumharnstoff	r = 0,659
ln glob. Hipp.Cl. u. Serumharnstoff	r = - 0,549
$ß_2$-m i. Serum u. Ges. Eiweiß i.Serum	r = - 0,233
glob. Hipp. Cl. u. Ges. Eiweiß i.Serum	r = 0,113

V. Qualitative und quantitative Beurteilung

$ß_2$-m im Serum und Urin sowie Kreatinin im Serum sollen aus qualitativer und quantitativer Sicht mit der globalen Hippuran-Clearance verglichen werden. Zuvor einige Anmerkungen: Unter Zugrundelegung der Clearancewerte soll entschieden werden, ob die durch die anderen Parameter ermittelten Ergebnisse korrekt, falsch positiv oder falsch negativ sind.

Die Vermeidung falsch positiver Ergebnisse wird durch die Spezifität ausgedrückt, das heißt die Fähigkeit der Methode, Gesunde auch als solche zu erkennen. Die Spezifität wird durch die relative Häufigkeit definiert:

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl korrekter Entscheidungen}}{\text{Anz. kor. Entsch. + Anz. falsch pos. Entsch.}}$$

Die Vermeidung falsch negativer Ergebnisse wird durch die Sensibilität beschrieben. Sie gibt an, ob Kranke wirklich als solche erkannt werden. Die Sensibilität wird ebenfalls durch die relative Häufigkeit ausgedrückt:

$$\text{Sensibilität} = \frac{\text{Anzahl kor. Entscheidungen bei Kranken}}{\text{Anz. kor. Entsch. bei Kranken + Anz. falsch negativer Entsch.}}$$

In der Tabelle 3 werden die $ß_2$-m Serumspiegel der Erwachsenen den Werten der IOH-Clearance gegenübergestellt.

Tabelle 3
Erwachsene n = 179

$ß_2$-m i.Serum mg/l	Glob. Hipp. Clearance ml/min 1,73 m^2 > 400	300 - 400	< 300
0,8 - 2,0	95	9	1
2,1 - 2,4	6	5	2
2,5 - 3,0	5	7	0
3,1 - 20,2	2	9	38

Von 108 Patienten mit normaler Klärleistung hatten 7 einen erhöhten $ß_2$-m Serumspiegel. Für die Spezifität des Testes, das heißt, Gesunde auch als solche zu erkennen, erhält man mit p = 0,93 einen hohen Wert. Bei jedem 14. Patienten mit normaler Clearance wurden zu hohe Serumspiegel gemessen. Von 71 Untersuchten mit eingeschränkter Nierenfunktion wiesen 17 noch normale Microglobulinkonzentrationen auf. Die Sensibilität, also das Maß, ob Kranke auch als solche erkannt werden, liegt mit p = 0,76 nicht so hoch wie die Spezifität.
Bei jedem 4. Patienten wurden trotz eingeschränkter Clearance normale Serumspiegel vorgefunden.
Gesunde werden in hohem Maße durch den Phadebas Micro-Test erkannt, Kranke dagegen oft nicht. In der Gruppe der Patienten mit Clearanceleistungen unter 300 ml/min wären allerdings nur 3 von 41 nicht als krank beurteilt worden.

Vergleicht man die altersnormierten $ß_2$-m Konzentrationen mit der auf das Alter und die Körperoberfläche bezogene Hippuran-Clearance, so werden im Vergleich zur Verwendung der unnormierten Daten Gesunde doppelt so oft nicht erkannt. Bei einer Spezifität von p = 0,87 wird jeder 7. Patient falsch positiv beurteilt. Erkrankte Personen dagegen werden bei einer Sensibilität von 0,82 häufiger diagnostiziert. Nur jeder 6. Patient wird falsch negativ bewertet gegenüber jedem 4. bei Verwendung unnormierter Werte.

Tabelle 4
Erwachsene n = 179

$ß_2$-m i. Serum mg/l	Altersnorm.Hipp.Cl. ml/min 1,73 m^2 > 400	300 - 400	< 300
0,8 - 2,0	113	3	0
2,1 - 2,4	8	4	0
2,5 - 3,0	10	6	2
3,1 - 17,6	9	12	12

Bei Kindern ist die Beurteilung der ermittelten Serumwerte etwas schwieriger. Wie schon an anderer Stelle gesagt, beträgt der Mittelwert bei Säuglingen 2,3 $\pm$ 0,74 mg/l Serum und fällt mit zunehmendem Alter auf den Durchschnittswert für Erwachsene ab. Bei Kleinkindern muß also individuell zum Alter entschieden werden, ob ein Wert noch normal oder schon pathologisch ist.

Tabelle 5
Kinder n = 56

$ß_2$-m i. Serum mg/l	Glob.Hipp.Clearance ml/min 1,73 m^2		
	> 400	300 - 400	< 300
0,8 - 2,0	37	3	0
2,1 - 2,4	1	2	1
2,5 - 3,0	1	3	2
3,1 - 20,2	4	0	2

Um einen Vergleich der Werte der Tabelle 5 mit den Daten der Erwachsenen zu ermöglichen, wurde die obere Normgrenze ebenfalls bei 2,4 mg/l Serum gewählt. Die Spezifität ist mit p = 0,88 höher als die Sensibilität mit p = 0,53, was bedeutet, daß jedes 2. Kind mit eingeschränkter Clearance durch die Bestimmung des $ß_2$-m nicht erkannt wird.

Auffallend ist die Zahl der Kinder mit Serumkonzentrationen über 3 mg/l und normaler Nierenfunktion. Die 4 Werte lagen zwischen 3,1 mg/l und 3,48 mg/l mit Funktionsleistungen zwischen 404 ml/min und 440 ml/min nahe den unteren Normgrenzen. Das älteste Kind dieser Gruppe war 4 Jahre alt, so daß den Serumspiegeln keine sichere pathologische Bedeutung zukommt. Bei den Patienten mit normalem $ß_2$-m Serumspiegel und verminderter Clearance handelt es sich durchweg um ältere Kinder. Nur in einem Fall wird eine Leistungsverminderung unter 300 ml/min vorgefunden.

Von 123 Erwachsenen liegen sowohl $ß_2$-m Serum- als auch Kreatininbestimmungen vor.

Tabelle 6
Erwachsene n = 123

$ß_2$-m i. Serum mg/l	Glob.Hipp.Clearance ml/min 1,73 m^2		
	> 400	300 - 400	< 300
0,8 - 2,4	70	7	1
2,5 - 20,2	5	13	27
Kreatinin i. Serum mg%			
≤ 1,3	72	13	5
> 1,3	3	7	23

Bei normalen Clearanceleistungen werden 5 erhöhte $ß_2$-m Serumwerte und nur 3 pathologische Kreatininspiegel vorgefunden. Die Spezifität für das LMW - Protein ist mit

$$p_{ß_2\text{-m}} = 0{,}93$$ gegenüber der des

Kreatinins mit $p_{\text{Kreat.}} = 0{,}96$

nur gering niedriger.

Bei der Erkennung Erkrankter schneidet das Microglobulin dagegen wesentlich besser ab als das Serumkreatinin.
Die Sensibilität beträgt $p_{ß_2\text{-m}} = 0{,}83$

gegenüber $p_{\text{Kreat.}} = 0{,}62$.

Mit der Bestimmung von $ß_2$-m im Serum wird jeder 6. Patient mit verminderter Clearance nicht diagnostiziert (jeder 4. im Gesamtkollektiv n = 179), durch die Bestimmung von Kreatinin im Serum wird fast jede 2. Funktionsverminderung nicht erkannt. Besonders erwähnenswert sind die Fälle mit Clearanceleistungen unter 300 ml/min und normalen Serumkonzentrationen. Nur ein Patient weist einen normalen $ß_2$-m Serumspiegel auf gegenüber 5 mit normalen Kreatininkonzentrationen. Ferner geht aus der Tabelle hervor, daß Einschränkungen zwischen 300 ml/min und 400 ml/min durch das Microglobulin wesentlich eher erfaßt werden als durch das Kreatinin.
Bei 34 Kindern, von denen ebenfalls beide Serumbestimmungen vorliegen, finden sich keine falsch positiven Ergebnisse. Die falsch negativen Befunde gleichen denen der Erwachsenen. Auch bei dieser kleinen Patientengruppe wird die größere Empfindlichkeit des $ß_2$-m in Bezug zum Kreatinin deutlich.

Zwischen der $ß_2$-m Konzentration im Spontanurin und der ^{131}Jod-Hippuran-Clearance besteht nur eine geringe Korrelation. Hier soll näher untersucht werden, inwieweit erhöhte $ß_2$-m Ausscheidungen mit einer erniedrigten Clearance einhergehen.

Tabelle 7

Erwachsene und Kinder n = 114

$ß_2$-m i.Urin mg/l	Glob.Hipp.Clearance ml/min 1,73 m^2		
	> 400	300 - 400	< 300
0 - 0,2	67	9	6
0,21 - 0,5	9	3	3
> 0,51	2	3	12

Die Sensibilität der Untersuchungsmethode ist mit p = 0,58 sehr niedrig. Fast jeder 2. Patient mit einer Verminderung der Hippuran-Clearance wird übersehen. Selbst in Fällen mit Werten unter 300 ml/min liegen viele $ß_2$-m Urinkonzentrationen noch im Normbereich. Gesunde werden besser diagnostiziert. Bei einer Spezifität von p = 0,88 wird nur jeder 8. Proband falsch positiv beurteilt.

In der Tabelle 8 werden alle 3 Parameter mit der globalen Clearance verglichen.

Tabelle 8

Erwachsene und Kinder n = 107

Kreat. mg%	$ß_2$-m i.S. mg/l	$ß_2$-m i.U. mg/l	Glob.Clearance ml/min > 400	< 400
≤ 1.3	≤ 2.4	≤ 0,2	61	4
> 1.3	≤ 2.4	≤ 0,2	2	0
≤ 1.3	> 2.4	≤ 0,2	1	5
≤ 1.3	≤ 2.4	> 0,2	8	3
> 1.3	> 2.4	≤ 0,2	1	2
> 1.3	≤ 2.4	> 0,2	0	0
≤ 1.3	> 2.4	> 0,2	2	3
> 1.3	> 2.4	> 0,2	0	15

Vergleicht man alle normalen und alle erhöhten Kreatinin- und $ß_2$-m Werte mit den Clearanceergebnissen (erste und letzte Spalte der Tabelle), so beträgt

die Spezifität $p_{Gesamt} = 1$,
die Sensibilität $p_{Gesamt} = 0{,}79$,

also etwa jede 5. Clearanceeinschränkung wird selbst bei Bestimmung aller 3 Parameter nicht erkannt. Zwei Patienten haben einen erhöhten Serumkreatininspiegel bei sonst normalen Befunden. Auf die 8 Patienten mit pathologischen $ß_2$-m Urinkonzentrationen bei normalen übrigen Befunden wird später näher eingegangen.

Berechnung der Serumkonzentration und der Clearance

Aus den Gleichungen

$$\ln \text{Kreat. i.S.} = -0{,}921 \times \ln Cl._{glob.} + 5{,}703$$

$$\ln ß_2\text{-m i.S.} = -1{,}179 \times \ln Cl._{glob.} + 7{,}926$$

und

$$\ln Cl._{glob.} = -0{,}73 \times \ln \text{Kreat. i.S.} + 6{,}145$$

$$\ln Cl._{glob.} = -0{,}586 \times \ln ß_2\text{-m i.S.} + 6{,}52$$

lassen sich die Serumspiegel bei bekannter Clearance und umgekehrt die Klärleistungen bei vorliegenden Serumbestimmungen errechnen. Bei den Berechnungen der Tabelle 9 sind die Standardabweichungen der einzelnen Meßwerte unberücksichtigt geblieben. Der errechnete Clearancewert bei einem Serumkreatiningehalt von 1,3 mg% beträgt 385 ml/min, bei einem $ß_2$-m Spiegel von 2,4 mg/l 406 ml/min.

Tabelle 9

Nomogramm zur Berechnung der Serumkonzentration von $ß_2$-m, Kreatinin und der globalen Clearance*

Hipp.-Clearance berechnet aus Kreatinin i.S.	477	408	337	256	161
↑	↑	↑	↑	↑	↑
Errechnete Kreatinin-konzentration im Serum	0,97	1,2	1,56	2,27	4,3
↑	↑	↑	↑	↑	↑
Angenommener Clearancewert	500	400	300	200	100
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Errechnete $ß_2$-m Konzentration im Serum	1,78	2,3	3,2	5,17	11,58
↓	↓	↓	↓	↓	↓
Hipp.-Clearance berechnet aus $ß_2$-m i.S.	470	405	333	251	156

*$ß_2$-m im Serum: mg/l
Kreatinin i.S.: mg%
Clearance: ml/min 1,73 m^2

VI. Diagnosen

13 verschiedene Diagnosegruppen sollen im einzelnen dargestellt werden (siehe Tabelle 1).

1. Hydronephrosen

Unter einer Hydronephrose versteht man eine Erweiterung des Nierenbeckens, die mit einer Druckatrophie des Nierenparenchyms einhergehen kann.
Ursachen der Hydronephrosen im untersuchten Patientengut waren:

Ureterabgangsstenosen
Senknieren
Refluxe
Nephrolithiasis
ohne nähere Angabe

a.) einseitige Hydronephrose

Befunde von 25 Patienten liegen vor. Darunter befinden sich 3 Kinder sowie 3 Kontrolluntersuchungen.
Mit Hilfe der seitengetrennten ^{131}Jod-Hippuran-Clearance lassen sich einseitige Leistungsverminderungen der Nieren diagnostizieren. Die Nierenfunktionseinschränkung bei der Harnstauungsniere muß auf die Druckatrophie des Nierenparenchyms zurückgeführt werden (39). Änderungen des $ß_2$-m Serumspiegels sind so lange nicht zu verzeichnen, wie die andere Niere den Leistungsausfall des kranken Organs kompensieren kann.

Die durchschnittlich gemessenen Werte betragen:

Tabelle 10 a Erwachsene und Kinder			Dia.: einseitige Hydronephrose n = 25	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min	1,73 m^2		489,5	244,6 - 871,2
$ß_2$-m im Serum	mg/l			1,76	1,1 - 3,48
Kreatinin	mg%	n=16		0,87	0,54 - 1,44
$ß_2$-m im Urin	mg/l	n=10		0,364	0,024 - 1,975
		n= 9		0,187	0,024 - 0,74

b.) beidseitige Hydronephrose

Hier werden pathologische Durchschnittswerte gefunden.

Tabelle 10 b Erwachsene und Kinder			Dia.: beidseitige Hydronephrose n = 6	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min	1,73 m^2		243,8	153,0 - 496,0
$ß_2$-m im Serum	mg/l			4,25	1,83 - 7,2
Kreatinin	mg%	n=4		1,35	0,83 - 2,94
$ß_2$-m im Urin	mg/l			0,42	0,03 - 0,9

Zwei Patienten hatten bei Normalbefunden erhöhte $ß_2$-m Urinausscheidungen. Histologisch wurden chronisch rezidivierende Pyelonephritiden nachgewiesen. Ein Patient mit Rektumcarcinom hatte mit 1,975 mg/l die höchste Microglobulinausscheidung innerhalb dieser Patientengruppe bei sonst unauffälligen Befunden.

Zusammenfassung:

Bei einseitiger Hydronephrose ist die seitengetrennte globale Hippuran-Clearance zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit und Erhaltungswürdigkeit einer Niere durch keine der anderen Bestimmungen ersetzbar. Die Durchschnittswerte der gemessenen Parameter liegen bei einseitiger Schädigung im Normbereich, bei beidseitiger Harnstauungsniere sind sie pathologisch. Erhöhte $ß_2$-m Urinkonzentrationen können auf die hier histologisch gesicherten schweren Pyelonephritiden hindeuten (14).

2. Nephrolithiasis

Eine Verminderung der Clearance bei Nierensteinen ist nicht auf eine funktionelle Schädigung des Tubulussystems zurückzuführen, sondern wird durch eine reflektorische Durchblutungsverminderung der betroffenen Niere bewirkt (39).

Die erhaltenen Durchschnittswerte betragen bei einseitiger Nephrolithiasis:

Tabelle 11 Dia.: Nephrolithiasis einseitig

Erwachsene und Kinder n = 9			$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min 1,73 m^2		475,6	373,1 - 681,0
$ß_2$-m im Serum	mg/l		1,95	0,81 - 2,98
Kreatinin	mg%	n=5	0,92	0,6 - 1,19
$ß_2$-m im Urin	mg/l	n=6	0,092	0,038 - 0,236

Die Mittelwerte liegen bei einseitigen Nierensteinen im Normbereich.

Die Clearanceleistungen bei den Patienten mit doppelseitiger Nephrolithiasis sind mit 356 ml/min und 351 ml/min eingeschränkt. Bei einem Patienten ist der $ß_2$-m Serumspiegel mit 1,82 mg/l im Normbereich. In der rechten Niere dieses Patienten war nur die untere Kelchetage geschädigt. Im anderen Fall ist die Serumkonzentration auf 4,3 mg/l erhöht. Auf der linken Seite handelt es sich um einen Zustand nach Nierenbeckenplastik mit jetzt blockierendem Harnleiterstein und rechtsseitig findet sich ein großer Nierenbeckenausgußstein.

3. Refluxe

Ein Reflux bewirkt einen Rückfluß des Urins von der Blase in die oberen Harnwege durch Insuffizienz des vesikouretralen Ventils. Die Erkrankung kann einseitig und beidseitig auftreten.

a.) Reflux einseitig

6 Erwachsene und 4 Kinder wurden untersucht. Bei diesen Patienten war es nicht zur Ausbildung einer Hydronephrose gekommen.

Tabelle 12 a Dia.: einseitiger Reflux
Erwachsene und Kinder n = 10

		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		609,8	405,9 - 819,3
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,5	0,6 - 2,5
Kreatinin mg%	n=8	0,84	0,66 - 1,2
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=7	0,144	0,03 - 0,295

Bei drei Patienten sind die $ß_2$-m Harnkonzentrationen mit 0,224 mg/l bis 0,295 mg/l leicht erhöht. Aus den Krankengeschichten ist zu entnehmen, daß röntgenologisch nachweisbare pyelonephritische Nierenveränderungen oder Harnwegsinfekte vorliegen.

b.) doppelseitiger Reflux

Tabelle 12 b Kinder n = 5			Dia.: doppelseitiger Reflux $\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min	1,73 m^2	599,1	338,7 - 833,8
$ß_2$-m im Serum	mg/l		1,49	1,0 - 2,05
Kreatinin	mg%	n=4	0,76	0,59 - 0,8
$ß_2$-m im Urin	mg/l	n=2	0,068	0,037 - 0,099

Ebenso wie beim einseitigen Reflux liegen die Mittelwerte im Normbereich. Das Durchschnittsalter der 5 Kinder beträgt 4,5 Jahre. Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Lediglich ein 3-jähriges Mädchen hatte eine auf 338,7 ml/min verminderte Clearance bei sonst unauffälligen Befunden.

4.Ureterabgangsstenosen

a.) einseitige Abgangsstenosen

Die Befunde von 11 Erwachsenen und 6 Kindern liegen vor. Zwei Patienten haben bei normalen Befunden leicht erhöhte $ß_2$-m Urinwerte. Bei ihnen liegt ein oberer Harnwegsinfekt vor (siehe Diagnose 14b).

Tabelle 13 a	Dia.: einseitige Ureterabgangsstenose		
Erwachsene und Kinder	n = 17	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min	1,73 m^2	530,1	383,1 - 804,2
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,37	0,6 - 3,04
Kreatinin mg%	n= 9	0,86	0,5 - 1,07
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=10	0,1	0,007 - 0,32

b.) beiderseitige Ureterabgangsstenose

Diese Diagnose wurde bei 2 Erwachsenen und 2 Kindern gestellt.

Tabelle 13 b	Dia.: beidseitige Ureterabgangsstenose		
Erwachsene und Kinder	n = 4	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min	1,73 m^2	511,3	397,2 - 772,3
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,48	1,1 - 2,04
Kreatinin mg%	n=2	1,0	0,92 - 1,07
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=0	liegen nicht vor	

Zusammenfassung:

Bei ein- und doppelseitiger Ureterabgangsstenose liegen die untersuchten Parameter im Norm- bereich. Erhöhte $ß_2$-m Urinkonzentrationen deuten auf Harnwegsinfekte hin.

5. Pyelonephritische Schrumpfniere

Unter dieser Diagnose sind röntgenologisch oder intraoperativ gesicherte Schrumpfnieren zusammengefaßt, die auf dem Boden verschiedener Vorerkrankungen (Hydronephrose, Nephrolithiasis, Reflux) entstanden sind. Folgende Durchschnittswerte wurden bei 12 Erwachsenen und 5 Kindern ermittelt:

Tabelle 14 Dia.: pyelonephritische Schrumpfniere

Erwachsene und Kinder n = 17			$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min	1,73 m^2	444,1	272,4 - 677,6
$ß_2$-m im Serum	mg/l		2,35	1,01 - 4,71
Kreatinin	mg%	n=10	0,86	0,65 - 1,22
$ß_2$-m im Urin	mg/l	n= 9	0,173	0,03 - 0,49

Zusammenfassung: Die Mittelwerte bei pyelonephritischer Schrumpfniere liegen im Normbereich, wobei die Clearancewerte nahe den unteren und die $ß_2$-m Serumwerte nahe den oberen Normgrenzen liegen. Bei den Kreatininbestimmungen ist diese Tendenz nicht erkennbar.

6. Glomerulonephritis

Diese Diagnose umfaßt 2 Fälle von glomerulärer Herdnephritis bei Purpura Schönlein-Henoch, einen Patienten mit akuter Glomerulonephritis vom Typ der Poststreptokokken-Glomerulonephritis sowie ein Kind mit noch nicht klassifizierter akuter Glomerulonephritis.

Tabelle 15 Dia.: Glomerulonephritis Erwachsene und Kinder n = 4	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2	678,2	528,2 - 813,7
$ß_2$-m im Serum mg/l	2,2	1,47 - 3,0
Kreatinin mg%	0,89	0,67 - 1,12
$ß_2$-m im Urin mg/l n=1	0,37	- - -

Bei glomerulärer Herdnephritis liegen die Serumparameter und die Clearanceleistungen im Normbereich.
Bei den Patienten mit akuter Glomerulonephritis sind dagegèn die $ß_2$-m Serumspiegel bei normalen Kreatinin- und Clearancewerten erhöht.
Die bei diesen Patienten durchgeführten Nierenbiopsien ergaben lediglich eine Schädigung der Glomerula ohne Beteiligung der Tubuluszellen. Die erhöhten Microglobulinserumwerte deuten somit auf eine eingeschränkte glomeruläre Filtration hin bei noch normaler tubulärer Funktion. Auch andere Autoren (14,16,50) fanden erst eine Erhöhung der $ß_2$-m Serumkonzentration, wenn die glomeruläre Filtration vermindert war.

7. Hypertonien

Aus der Vielzahl der Hypertonieformen sollen hier nur 2 erwähnt werden und zwar: 1. die essentielle Hypertonie ohne sekundäre Nierenschädigung
2. die renale Hypertonie.

Zu 1.:
Untersucht wurden 19 erwachsene Personen, bei denen Nierenschädigungen auf Grund des Hypertonus oder anderer Genese ausgeschlossen wurden. Aus der Tabelle 16 sind die Mittelwerte zu entnehmen.

Tabelle 16 Dia.: essentielle Hypertonie Erwachsene n = 19		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		529,1	308,5 - 765,5
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,52	0,99 - 2,45
Kreatinin mg%	n=15	1,02	0,64 - 1,28
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=14	0,045	0,01 - 0,155

Bei essentieller Hypertonie ohne sekundäre Nierenbeteiligung sind alle gefundenen Mittelwerte im Normbereich.

Zu 2.:
Den renalen Hypertonien liegen Hydronephrosen, hypoplastische Nieren sowie nicht näher bezeichnete Nierenerkrankungen zugrunde. Bei den 3 untersuchten Patienten kam es im Verlauf der Erkrankung zu deutlichen Nierenfunktionseinschränkungen. Es liegt nur eine Kreatininbestimmung vor, die mit 1,69 mg% erhöht ist.

Tabelle 17 Dia.: renale Hypertonie Erwachsene n = 3	$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2	289,4	252,8 - 352,5
$ß_2$-m im Serum mg/l	4,45	2,85 - 6,4

Aufgrund dieser Befunde läßt sich nicht klären, ob die Nierenschädigung primär Ursache der Hypertension oder deren Folge ist. Die Differentialdiagnose renal bedingter Hypertonus oder renalisierte primäre Hypertension muß aus der Anamnese geklärt werden.

8. Durchblutungsstörung der Niere

Bei verschiedenen Grunderkrankungen kommt es zu einer Verminderung der parenchymatösen oder glomerulären Nierendurchblutung. Folgende Primärerkrankungen liegen bei den hier untersuchten Personen vor:

bei - 3 Patienten eine diabetische Nephropathie
- 3 Patienten ein arteriosklerotisch,
- 1 Patienten ein embolisch bedingter, einseitiger Nierenarterienverschluß
- 2 Patienten eine Hypertonie mit sekundärer Glomerulosklerose.

Tabelle 18 Dia.: Durchblutungsstörung der Niere

Erwachsene n = 9			$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance	ml/min 1,73 m^2		303,1	156,5 - 501,8
$ß_2$-m im Serum	mg/l		4,8	2,45 - 8,5
Kreatinin	mg%	n=8	1,64	0,84 - 3,48
$ß_2$-m im Urin	mg/l	n=4	2,95	0,033 - 10,3

Im Mittel liegen alle Meßwerte außerhalb der Normbereiche. Bei 2 Patienten mit diabetischer Nephropathie und sekundärer Nierenbeteiligung bei Hypertonie sind die tubulären Clearanceleistungen und $ß_2$-m Urinkonzentrationen im Normbereich, das heißt, es muß eine normale Tubulusfunktion vorliegen.
Die erhöhten $ß_2$-m Serumspiegel und eine auf 46 ml/min verminderte endogene Kreatinin-Clearance weisen auf eine alleinige Schädigung der Glomerula hin.

9.Niereninsuffizienz

Die Befunde von 25 Erwachsenen und 3 Kindern liegen vor. Unter dieser Diagnose finden sich der niedrigste Clearancewert mit 63,3 ml/min und die höchsten $ß_2$-m Serum- und Urinspiegel mit 20,2 mg/l bzw. 32,75 mg/l.

Tabelle 19 Dia.: Niereninsuffizienz

Erwachsene und Kinder n = 28		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min	1,73 m^2	191,4	63,4 - 484,0
$ß_2$-m im Serum mg/l		9,9	3,1 - 20,2
Kreatinin mg%	n=22	4,35	1,01 - 9,5
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=14	7,66	0,03 - 32,75

Bei Niereninsuffizienz sind die gemessenen Durchschnittswerte deutlich in den pathologischen Bereich verschoben.

10. Urogenitaltuberkulose

Die Urogenitaltuberkulose entsteht in den meisten Fällen durch hämatogene Streuung von einem Primärherd aus wie z.B. der Lunge. Meist ist nicht ein isoliertes Organ sekundär betroffen, sondern der gesamte Urogenitaltrakt. Die Befunde von 4 Patienten mit aktiver bzw. reaktivierter Tuberkulose liegen vor.

Tabelle 20 Dia.: Urogenitaltuberkulose Erwachsene n = 4		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		415,0	297,4 - 562,0
$ß_2$-m im Serum mg/l		2,03	1,16 - 3,6
Kreatinin mg%	n=3	1,1	0,91 - 1,34
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=3	0,57	0,03 - 1,64

Die durchschnittliche Microglobulinausscheidung im Urin ist erhöht, denn bei einem Patienten, der seit 1960 an Urogenitaltuberkulose erkrankt ist, wurde eine stark erhöhte Urinkonzentration mit 1,64 mg/l gemessen.

11. Hypernephrom

Das Hypernephrom ist ein bösartiger epithelialer Nierentumor, der bei Männern häufiger vorkommt als bei Frauen. Die Clearancewerte sowie die $ß_2$-m Serumspiegel der 4 vorgestellten Patienten lagen durchweg außerhalb des Normbereichs.

Tabelle 21 Dia.: Hypernephrom Erwachsene n = 4		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		306,1	248,1 - 359,3
$ß_2$-m im Serum mg/l		3,49	2,76 - 4,6
Kreatinin mg%	n=3	1,24	1,06 - 1,49
$ß_2$-m im Urin mg/l		0,371	0,03 - 1,35

Bei allen Patienten lag eine Eiweißausscheidung im Urin sowie eine intermittierende Mikrohämaturie vor. Nur ein Patient hatte einen erhöhten Serumkreatinin- und $ß_2$-m Urinspiegel.

12. Nierenmißbildungen

Unter dieser Bezeichnung sind Nephroptosen, Zystennieren sowie Doppel- und Hufeisennieren zusammengefaßt, wobei die einseitigen Senknieren den größten Anteil stellen.

Tabelle 22 Dia.: Nierenmißbildungen Erwachsene und Kinder n = 28		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		619,5	232,0 - 1047,0
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,52	0,8 - 3,37
Kreatinin mg%		0,85	0,59 - 1,1
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=8	0,068	0,014 - 0,138

Alle Mittelwerte liegen im Normbereich. Bei der Diagnose Nephroptose sind die Clearanceergebnisse der Patienten in liegender Position aufgeführt. Im Stehen sind die Klärleistungen im Durchschnitt niedriger, die $ß_2$-m Serumspiegel jedoch unverändert.

13. Mikrohämaturie unklarer Genese

3 Erwachsene und 3 Kinder mit dem Symptom Mikrohämaturie wurden zur Abklärung der Ursache in die Klinik eingewiesen. Bis zur Entlassung konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden, Tumoren wurden ausgeschlossen. Bis auf eine Ausnahme liegen alle gemessenen Clearancewerte im Normbereich.

Tabelle 23 Dia.: Mikrohämaturie
Erwachsene und Kinder n = 6

		$\bar{X}$	Range
IOH-Clearance ml/min 1,73 m^2		651,3	280,0 - 930,0
$ß_2$-m im Serum mg/l		1,7	1,16 - 2,3
Kreatinin mg%	n=5	0,78	0,64 - 1,04
$ß_2$-m im Urin mg/l	n=4	0,118	0,015 - 0,355

Ein einjähriger Junge mit VSD, Transposition der großen Gefäße und Hämaturie hatte eine auf 280 ml/min verminderte Nierenfunktion mit einer leicht erhöhten $ß_2$-m Spontanurinkonzentration von 0,355 mg/l. Ein vorausgegangener Virusinfekt wurde für die Hämaturie verantwortlich gemacht.

14. Verschiedene Diagnosen

a.) Carcinome und andere maligne Erkrankungen

Bei einem Patienten mit unauffälligem Nierenbefund wurde bei chronisch lymphatischer Leukämie ein auf 4 mg/l erhöhter $ß_2$-m Serumspiegel gemessen. Die Serumkonzentrationen bei je einem Patienten mit Schilddrüsencarcinom, Harnblasencarcinom und Rektumcarcinom lagen im Normbereich. Zwei dieser Patienten schieden jedoch $ß_2$-m vermehrt aus. Bei einem Patienten mit Prostatacarcinom war die ^{131}Jod-Hippuran-Clearance auf 278 ml/min vermindert, $ß_2$-m im Serum und Urin waren mit 4,3 mg/l bzw. 32 mg/l erhöht.

b.) Harnwegsinfekte und obstruktive Pyelonephritis

Bei Patienten mit oberen Harnwegsinfekten oder obstruktiver Pyelonephritis soll die $ß_2$-m Ausscheidung im Harn vermehrt sein. Bei unteren Harnwegsinfekten ist sie dagegen im Normbereich (42). In den Tabellen 24 und 25 sind diese Diagnosen zusammengestellt, wobei zu beachten ist, daß bei den meisten Untersuchten eine andere Grunderkrankung der Niere oder der ableitenden Harnwege vorliegt wie z.B. Refluxe oder Ureterabgangsstenosen.

Die Pyelonephritis geht mit einer Senkung des tubulären Transportmaximums einher (30,45), so daß die Clearance vermindert ist. Im Vergleich zu den oberen Harnwegsinfekten sind erhöhte $ß_2$-m Urinspiegel oft gleichzeitig mit anderen pathologischen Befunden anzutreffen.

Tabelle 24 Dia.: Harnwegsinfekte bei anderer Grunderkrankung

Erwachsene und Kinder n = 12

$ß_2$-m im Urin	IOH-Clearance, $ß_2$-m im Serum, Kreatinin	
	normal	pathologisch
normal	7	0
erhöht	4	1

Die 4 erhöhten $ß_2$-m Spontanurinkonzentrationen bei sonst unauffälligen Befunden können auf einen oberen Harnwegsinfekt hindeuten.

Tabelle 25 Dia.: obstruktive Pyelonephritis

Erwachsene und Kinder n = 15

$ß_2$-m im Urin	IOH-Clearance, $ß_2$-m im Serum, Kreatinin	
	normal	pathologisch
normal	7	2
erhöht	2	4

Verlaufskontrollen

Bei 4 Patienten wurden im Untersuchungszeitraum Kontrolluntersuchungen durchgeführt.

Tabelle 26 Verlaufskontrollen

Patient Nr.	Datum	$ß_2$-m im S.	IOH-Clearance	Diagnose
1	30.03.79	2,99	404,0	Hydronephrose
	05.10.79	3,48	370,9	einseitg
234	30.03.79	1,44	650,5	Hydronephrose
	13.11.79	1,48	532,7	einseitig
	28.01.80	1,38	718,6	
11	28.08.79	1,5	397,2	Ureterabgangs-
	29.02.80	1,1	461,9	stenose
42	04.10.79	6,55	178,8	Hydronephrose
	08.12.79	6,9	153,0	beiderseits

$ß_2$-m im Serum ist zur Verlaufskontrolle einer Nierenerkrankung geeignet, wenn die Gesamtclearance beurteilt werden soll. Postoperativ durchgeführte Clearancemessungen, bei denen es besonders auf die Funktion der Einzelniere im Vergleich zum präoperativen Befund ankommt, können durch die Microglobulinbestimmung nicht ersetzt werden.

VII. Diskussion

Die ^{131}Jod-Hippuran-Clearance ist eine exakte Methode, mit der im wesentlichen die tubuläre Klärleistung der Niere zu messen ist. Sie ist mit anderen, nicht mit Radiopharmazeutika durchgeführten Bestimmungen, vergleichbar. Es wird empfohlen, die IOH-Clearance im Vergleich mit der PAH-Clearance mit dem Faktor 1,2 zu multiplizieren. An der Verminderung der Hippuran-Clearance können grundsätzlich 2 Faktoren ursächlich beteiligt sein:
1. eine Minderdurchblutung der Niere und
2. eine Verminderung der tubulären Sekretionsleistung.
Daraus läßt sich auch der doppellogarithmische Zusammenhang zwischen $ß_2$-m im Serum und der Klärfunktion erklären. Bei einer Blutpassage fließt nicht das gesamte Blut durch die Nieren, sondern der größte Anteil gelangt in andere Organe und in die Körperperipherie, und bei einem Durchgang durch die Niere wird nicht die gesamte Hippuranmenge sezerniert sondern nur etwa 93 % (32).

Bei Clearanceeinschränkungen unter 300 ml/min korrelieren auch die IOH-Clearance und die ^{125}Jod-Jothalamat-Clearance als Zeichen einer tubulären und glomerulären Partialfunktionseinschränkung (32). Verschiedene Substanzen wurden bisher zur semiquantitativen Schätzung des Glomerulumfiltrates benutzt, so das Serumkreatinin und das $ß_2$-m (25). Da die IOH-Clearance in der Klinik immer größere Bedeutung bei der Beurteilung der Nierenfunktion gewinnt, sollte hier untersucht werden, inwieweit $ß_2$-m und Kreatinin im Serum geeignet sind, diese Clearance als semiquantitativer Parameter zu schätzen.

Normalerweise ist der Serumspiegel des $ß_2$-m konstant und unabhängig vom Gewicht und Geschlecht des Menschen (12). $ß_2$-m erfüllt nicht die Anforderungen, die eine Substanz zur Messung der tubulären Clearance erfüllen muß. Es wird bei einer Molekülgröße von 15 Å (1) glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus zu 99 % rückresorbiert und katabolisiert (33). Aber nicht nur eine glomeruläre Ausscheidung des $ß_2$-m ist bekannt, sondern verschiedene Autoren beschreiben eine direkte Aufnahme des Proteins aus den Gefäßen der kontraluminalen Tubulusseite (13, 20,37). So wurden unter anderem bei Filtrationsfraktionen unter 16 % etwas niedrigere $ß_2$-m Serumwerte gemessen als bei Filtrationsfraktionen über 21 % (48). Man nimmt an, daß 20 % des in der Niere metabolisierten Microglobulins direkt vom Blut ohne vorausgegangene glomeruläre Filtration in das Tubuluslumen aufgenommen werden (52).

Die Ausscheidung des Kreatinins muß man sich folgendermaßen vorstellen: Bis zu Serumspiegeln von 1,1 mg% wird es glomerulär filtriert, bei Konzentrationen über 2 mg% kann eine meßbare tubuläre Sekretion nachgewiesen werden (9), die über 40 % der glomerulären Filtration betragen kann (31).

Das Hippuran kann neben der tubulären Sekretion auch glomerulär filtriert werden, wobei die Höhe des Glomerulumfiltrates in Abhängigkeit vom Hippuranserumspiegel bis zu 20 % und mehr der Gesamtausscheidung betragen kann (53).

Wird eine Substanz genauso ausgeschieden wie Hippuran, so beträgt der Steigungsfaktor der Geradengleichung für diese Substanz a = - 1. Der Serumspiegel eines solchen idealen Stoffes müßte sich bei einer Einschränkung der tubulären Clearance um 50 % auf das Doppelte des Ausgangswertes erhöhen. Besteht ein anderer Ausscheidungsmodus oder Katabolismus, so ist die Differenz zwischen der dann erhaltenen Steigung a und - 1 ein Indiz für die Existenz eines solchen Weges. Je größer die Abweichung des Steigungsfaktors vom Idealwert ist, desto größer ist die Bedeutung der alternativen Ausscheidung im Stoffwechsel der jeweils untersuchten Substanz in Bezug zu der Elimination des Hippurans.
Den Steigungsfaktor a erhält man aus der Gleichung:

$$a = \frac{\ln_{\text{ideale Subst.}}}{\ln_{\text{IOH-Cl.}} + b}$$

Vergleicht man unter diesem Aspekt die Brauchbarkeit des $ß_2$-m im Serum und des Serumkreatinins zur Beschreibung der globalen Hippuran-Clearance, so erweist sich das Kreatinin als geeignetere Substanz. Die Steigungsfaktoren lauten:

$$a_{\text{Kreatinin}} = - 0{,}921$$

$$a_{ß_2\text{-m im S.}} = - 1{,}162.$$

Ursachen für die etwas geringere Eignung des LMW-Proteins müssen in der überwiegend glomerulären Filtration und Ausscheidung und nur untergeordneten tubulären direkten

Aufnahme aus dem Blut gesehen werden. Ein weiterer Grund mag darin zu suchen sein, daß das Microglobulin bei malignen Erkrankungen bei normaler Nierenfunktion erhöht sein kann.

Hohe Schwankungen der tubulären Clearance innerhalb des Normbereiches werden nur durch geringe Änderungen der $ß_2$-m und Kreatininserumspiegel wiedergegeben. Mit abnehmender Nierenfunktion steigt die Microglobulinserumkonzentration schon bei Clearanceleistungen über 400 ml/min an. Bei Verminderungen zwischen 300 ml/min und 400 ml/min sind die meisten $ß_2$-m Serumwerte erhöht, während der Serumkreatininspiegel in der Mehrzahl der Fälle noch im Normbereich liegt (Tabelle 6). Auch bei Verminderungen unter 300 ml/min, also in einem Bereich, in dem eine simultane tubuläre und glomeruläre Nierenfunktionseinschränkung vorliegt, werden durch die $ß_2$-m Bestimmungen mehr erkrankte Personen erkannt als durch die Kreatininbestimmung. Zur Schätzung sehr stark eingeschränkter IOH-Clearanceleistungen ist allerdings der Serumkreatininspiegel geeigneter, da die Streuung nicht so groß ist wie bei Verwendung des $ß_2$-m (Abb. 12 a und 12 b).

Bei $ß_2$-m Serumwerten bis 2 mg/l ist selten mit Clearancewerten unter 300 ml/min zu rechnen. Bei Spiegeln über 3 mg/l Serum liegen die meisten Clearancebestimmungen eindeutig unter 400 ml/min (Tabelle 3).

Eine hohe Korrelation besteht zwischen $ß_2$-m und Kreatinin im Serum. Hier konnte nicht entschieden werden, ob es sich um einen linearen (14,48) oder logarithmischen

Zusammenhang handelt (6). Ein flacherer Anstieg des $ß_2$-m Serumspiegels ist bei Kreatininwerten über 6 mg% erkennbar, was die These einer urämiebedingten Hemmung der Microglobulinsynthese bestätigen würde (24).

Die $ß_2$-m Ausscheidung im Urin ist ein Maß für die Leistung der Tubuluszellen, das Protein aus dem Harn rückzuresorbieren, um es nach Aufnahme durch Pinocytose in den Intrazellularraum zu katabolisieren. Normalerweise erscheinen nur geringe Mengen im Urin, da 99 % des Microglobulins in die Zellen aufgenommen werden. Zur Bestimmung von $ß_2$-m im Harn eignen sich Spontan- oder 24 h-Sammelurinproben. Eine andere Methode ist die Messung der $ß_2$-m Clearance über einen Zeitraum von 6 Stunden.
Eine erhöhte Ausscheidung des Microglobulins im Urin bei normalem $ß_2$-m Serumspiegel deutet auf einen Tubulusschaden hin, wie er z. B. bei der Balkannephropathie oder bei Cadmiumvergiftungen vorgefunden wird (22,23,40,41,44). Bei überwiegend glomerulärer Schädigung können die Serumspiegel leicht erhöht sein; die Urinausscheidung liegt in diesen Fällen im Normbereich oder ist nur gering gesteigert. Bei chronischer Niereninsuffizienz sind die Serum- und Urinkonzentrationen erhöht. Zur Differenzierung glomerulärer oder tubulärer Proteinurien empfehlen verschiedene Autoren (17,27) die Bildung eines Quotienten Albumin im Urin / $ß_2$-m im Urin. Dieser ist bei glomerulärer Proteinurie groß und bei tubulärer klein.

Das Ziel der Bestimmung der $ß_2$-m Konzentration im Spontanurin sollte nicht sein, die Hippuran-Clearance durch diese Methode zu ersetzen oder exakt zu schätzen, es sollte vielmehr untersucht werden, inwieweit tubuläre Clearance und tubuläre Rückresorption bei Nierenfunktionseinschränkungen korrelieren und auf die Schädigung der Niere hinweisen. Insbesondere sollte bei Kleinkindern, bei denen sich die Durchführung einer seitengetrennten Clearance oft schwierig gestaltet, untersucht werden, ob die Bestimmung des $ß_2$-m im Urin als einfache Untersuchung eine gewisse Vorfilterung des Patientengutes ermöglicht.

Die Beurteilung der ermittelten Spontanurinkonzentrationen ist jedoch aus verschiedenen Gründen nicht leicht. Wie schon an anderer Stelle ausgeführt, soll die stündlich ausgeschiedene Menge des Proteins unabhängig von Diureseschwankungen ziemlich konstant sein (51), dagegen beobachten andere Untersucher (20) Änderungen in der Urinausscheidung von Tag zu Tag von Spuren bis zu hohen Spiegeln, ohne eine Erklärung dafür zu finden. Die jeweilige Verdünnung des Urins bedingt zusätzlich Konzentrationsschwankungen im Spontanurin bis zu 100 %, so daß insgesamt mit großen Werteschwankungen gerechnet werden muß (23).
Auch die Festlegung der oberen Normgrenze auf 0,2 mg/l Urin in der BRD ist nicht unproblematisch, denn ein gewisser Prozentsatz von Normalpersonen wies eine erhöhte Ausscheidung von $ß_2$-m im Urin auf (40). Einige der hier untersuchten Personen schieden $ß_2$-m vermehrt aus, ohne gleichzeitige Erhöhung von $ß_2$-m bzw. von Kreatinin im Serum oder einer Clearanceeinschränkung (Tabl. 8).

Drei der acht Werte liegen knapp über der oberen Normgrenze von 0,2 mg/l (0,224, 0,235, 0,242 mg/l), die anderen liegen deutlich höher. Sucht man nach Ursachen für die verminderte tubuläre Rückresorption, so findet man bei vier Patienten Harnwegsinfekte, bei zwei Patienten röntgenologisch bzw. histologisch gesicherte obstruktive Pyelonephritiden und bei den restlichen beiden ein Harnblasen- und Rectumcarcinom, wobei ungeklärt bleibt, welcher Pathomechanismus hier der vermehrten Ausscheidung zugrunde liegt.

Bei eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate sinkt der Übertritt kleinmolekularer Proteine vom Plasma in den Harn, und normalerweise ist die Ausscheidung nicht vom Eiweißserumspiegel sondern von der Rückresorption und vom Katabolismus im proximalen Tubulus abhängig (3). Für das $ß_2$-m gilt diese Aussage allerdings nur bedingt, denn bei Serumwerten über 4,5 mg/l werden keine normalen Urinkonzentrationen mehr vorgefunden, so daß anzunehmen ist, daß bei dieser Grenze eine Rückresorptionsschwelle vorliegt, ab der dann die Eiweißausscheidung auch vom Serumspiegel abhängig ist (48).

Es besteht kein großer Zusammenhang zwischen der globalen Hippuran-Clearance und der $ß_2$-m Konzentration im Urin ($r = -0,522$). Auffallend ist die hohe Zahl falsch negativer Befunde, die möglicherweise auf die Konzentrationsschwankungen des Microglobulins zurückzuführen sind, oder aber führt die Schädigung der Tubuluszelle eher zu einer Beeinträchtigung der Sekretion von Hippuran als zur Rückresorptionsverminderung des Proteins. Erst bei sehr hohen Microglobulinausscheidungen ist seine Bestimmung ein sicherer Parameter zur Diagnostik einer Clearanceeinschränkung.

Bei den an Pyelonephritis erkrankten Patienten gingen die eingeschränkten Klärwerte meistens mit $ß_2$-m Urinerhöhungen einher (14,25), obwohl auch Ergebnisse mit normaler $ß_2$-m Ausscheidung bei dieser Erkrankung vorliegen (20,48,49).

Zur Differentialdiagnose oberer und unterer Harnwegsinfekte ist die Messung der Microglobulinausscheidung ebenfalls geeignet. Bei regelrechter Nierenfunktion ist die erhöhte $ß_2$-m Urinkonzentration ein Hinweis auf einen oberen Infekt. Bei Infekten der unteren Harnwege und Cystitiden werden Normalwerte gefunden (16,25,42).

Ordnet man die Befunde nach Krankheitsbildern, so findet man eine große Übereinstimmung aller ermittelten Durchschnittsmeßwerte. Bei den Erkrankungen, bei denen im Mittel Clearanceeinschränkungen vorliegen, sind die $ß_2$-m Serum- und Urinspiegel sowie die Serumkreatininkonzentrationen im Durchschnitt erhöht. Nur bei der Diagnose Hypernephrom lag der Kreatininwert bei sonst pathologischen Befunden noch im Normbereich.

Verminderungen der Clearance werden durch die anderen Methoden nicht erkannt, solange die andere Niere den einseitigen Ausfall kompensieren kann. Differenzen der Nierenleistung im Stehen und Liegen bei der Nephroptose entgehen ebenfalls diesen Untersuchungsmethoden. Bei Hydronephrosen deuten erhöhte $ß_2$-m Urinwerte auf beginnende Tubulusschäden hin, bei Refluxen und Ureterabgangsstenosen können sie auf obere Harnwegsinfekte hinweisen.

Bei zwei Patienten mit akuter Glomerulonephritis waren die $ß_2$-m Serumspiegel leicht erhöht bei sonst unauffälligen Befunden. Patienten mit essentieller Hypertonie ohne sekundäre Nierenfunktionsbeeinträchtigung zeigten keine auffälligen Befunde; lag bereits eine Glomerulosklerose als Folge des Hochdrucks vor, so waren die Werte im pathologischen Bereich. Eine Differentialdiagnose zur Klärung, ob es sich um eine sekundäre Nierenschädigung bei Hypertonie oder um eine renale Hypertonie handelt, ist durch die Bestimmung des $ß_2$-m nicht möglich.

Röntgenologisch "stumme Nieren" lassen sich mit Hilfe der $ß_2$-m Serumbestimmung jedoch differenzieren in hydronephrotische stumme Nieren mit Normalwerten und den auf Durchblutungsstörungen beruhenden (diabetische Nephropathie, Arteriosklerose, Embolie), bei denen die $ß_2$-m Werte durchweg erhöht waren.

Bei etwa 5 % der Patienten werden zu hohe $ß_2$-m Serumspiegel im Vergleich zum erwarteten Clearancewert gemessen (25), weil maligne Erkrankungen mit erhöhten $ß_2$-m Konzentrationen einhergehen können. Dabei steht die Höhe des Serumspiegels in keinem Zusammenhang mit der jeweiligen Schwere der bösartigen Erkrankung (45). Ein anderer Autor (14) fand jedoch bei früh entdeckten, noch lokal begrenzten kleinen Tumoren in der Regel normale Serumwerte, dagegen Spiegel über 3 mg/l bei Patienten mit Metastasen oder manifester örtlicher Ausbreitung der Tumoren.

Die Ursache der Erhöhung des $ß_2$-m Serumspiegels bei malignen Erkrankungen ist zur Zeit noch ungeklärt. Eine gesteigerte Synthese des Proteins, für die entweder die bösartigen Zellen selbst oder stimulierte Lymphozyten verantwortlich sind, wird als Ursache diskutiert. Die Synthese von $ß_2$-m in Carcinomzellen konnte auch schon in vitro nachgewiesen werden (10). Außerdem wird die Bildung eines Microglobulins mit höherem Molekulargewicht angenommen, welches die glomeruläre Membran nicht frei passieren kann und anders als das "freie" Microglobulin katabolisiert wird.

Die Ähnlichkeit des Proteins mit dem HL-A-Antigen ist bekannt (28,29,34). Bisher wurden mehrere höhere Molekularformen des Eiweißes im Serum und Urin nachgewiesen, was die Vermutung nahelegt, daß es sich um $ß_2$-m Komplexe mit HL-A- oder Tumorantigenen handeln könnte (10).

Von fünf Patienten mit bösartigen Erkrankungen (außer Hypernephrom) hatte nur einer mit chronisch-lymphatischer Leukämie einen erhöhten $ß_2$-m Spiegel. Bei einem anderen Patienten lag gleichzeitig eine Einschränkung der Nierenfunktion vor, so daß sich nicht sagen läßt, ob die Konzentrationserhöhung auf die Nierenerkrankung oder auf das Carcinom zurückzuführen ist. Zwei Patienten hatten bei sonst unauffälligen Befunden erhöhte $ß_2$-m Ausscheidungen.

Vergleicht man die verschiedenen Untersuchungsmethoden abschließend, so ist die ^{131}Jod-Hippuran-Clearance die aufwendigste und bei manchen Patienten nur schwer durchführbare Untersuchung.

Hierzu kommt noch die Strahlenbelastung, die für

den Ganzkörper	0,01 - 2	mrad / mCi
die Nieren	0,3 - 1	mrad / mCi
und die Gonaden	0,05 - 0,3	mrad / mCi

beträgt und damit allerdings gering ist (21), wenn man bedenkt, daß nur /uCi-Mengen appliziert werden.

Eine exakte Beurteilung der Nierenfunktion ist durch die Bestimmung der seitengetrennten Clearance möglich und in der urologischen Diagnostik im Hinblick auf den Erhalt einer Niere im Augenblick nicht ersetzbar.

$ß_2$-m läßt sich bei jedem Patienten leicht und ohne Strahlenbelastung im Serum und Urin bestimmen. Der Serumspiegel reagiert empfindlicher als der Kreatininspiegel auf beginnende Clearanceeinschränkungen. Erst bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz büßt die $ß_2$-m Bestimmung gegenüber Kreatinin an diagnotischer Überlegenheit ein. Bei Patienten, bei denen nicht die Beurteilung der Einzelnierenfunktion im Vordergrund steht, kann die $ß_2$-m Bestimmung als Voruntersuchung durchaus sinnvoll sein. Kranke werden bei der Verwendung altersnormierter $ß_2$-m Werte etwas häufiger erkannt als bei Verwendung unnormierter Daten, die zur Erkennung Gesunder geeigneter sind. Außerdem eignet sich die $ß_2$-m Bestimmung zur Verlaufskontrolle nach vorangegangener gleichzeitiger Bestimmung der IOH-Clearance, um einen gemeinsamen Ausgangswert zu haben. Hierbei empfiehlt sich die Verwendung unnormierter $ß_2$-m Werte und der globalen Hippuran-Clearance, da zwischen diesen beiden Parametern die höchste Korrelation besteht.

Eine Schätzung der Nierenfunktion ist mittels der Serumkonzentration möglich; Clearanceeinschränkungen können dadurch frühzeitig erkannt werden.

Die $ß_2$-m Bestimmung im Spontanurin ist keine geeignete Methode zur Abklärung der Notwendigkeit einer Clearanceuntersuchung. Rückschlüsse auf das Maß der Klärleistungsverminderung sind nicht möglich. Durch die gleichzeitige Bestimmung von $ß_2$-m im Serum und Urin und Kreatinin im Serum und werden nicht wesentlich mehr Kranke diagnostiziert ($p = 0,79$) als durch die alleinige Microglobulinserumuntersuchung ($p = 0,76$).

VIII. Zusammenfassung:

Bei 230 Personen mit verschiedenen tubulären Sekretionsleistungen wurde die $ß_2$-Microglobulinserumkonzentration mit Hilfe eines RIA bestimmt. Gleichzeitig wurden 114 $ß_2$-m Spontanurinproben untersucht.

Es bestand eine hohe Korrelation (r = 0,829) zwischen $ß_2$-m im Serum und der auf die Körperoberfläche bezogenen ^{131}Jod-Hippuran-Clearance. Sowohl zur Früherkennung von Clearanceeinschränkungen als auch zur Verlaufskontrolle ist das $ß_2$-m als semiquantitativer Parameter der globalen Hippuran-Clearance besser geeignet als die Serumkreatininbestimmung, die erst bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz diagnostisch überlegen ist.

$ß_2$-m Bestimmungen im Spontanurin geben Hinweise auf pyelonephritische Veränderungen der Niere und erleichtern die Differentialdiagnose des oberen und unteren Harnwegsinfektes. Erst bei hohen $ß_2$-m Urinkonzentrationen sind die Clearanceleistungen sicher vermindert, ein Rückschluß auf das Maß der Einschränkung ist aus der Spontanurinuntersuchung nicht möglich.

Bei stark eingeschränkter Clearance sind die $ß_2$-m Serum- und Urinspiegel erhöht, bei $ß_2$-m Serumkonzentrationen über 4,5 mg/l ist die $ß_2$-m Harnausscheidung immer vermehrt.

IX. Literaturverzeichnis:

1. BERGGARD I. und BEARN A. G.: Isolation and Properties of a Low Molecular Weight $ß_2$-Globulin Occuring in Human Biological Fluids. J. Biol. Chem. 1968, 243: 4095 - 4103

2. BERNIER G. M., COHEN R. J. und CONRAD M. E.: Microglobulinaemia in Renal Failure. Nature 1969, 218: 598 - 599

3. BERNIER G. M. und CONRAD M. E.: Catabolism of human $ß_2$-microglobin by the rat kidney. Am. J. Physiol. 1969, 217: 1359 - 1362

4. BERNIER G. M. und FANGER M. W.: Synthesis of $ß_2$-Microglobulin by Stimulated Lymphocytes. J. Immunol. 1972, 109: 407 - 408

5. BERNIER G. M. und POST R. S.: $ß_2$-Microglobulin. A Marker of Renale Homograft Survival. Transplantation 1973, 15: 176 - 179

6. BRAUMANN H., ETIENNE J., DUPONT E., VAN GEERTUYDEN J., VEREERSTRAETEN P. und TOUSSAINT CH.: Plasma $ß_2$-Microglobulin in Kidney Transplant Patients. Acta Clinica Belgica, 1976, 31 (8): 38 - 43

7. CEJKA J., COHEN F. und KITHIER K.: Serum $ß_2$-microglobulin levels in normal children and sex-linked agammaglobulinaemia patients. Clin. Chim. Acta 1973, 47: 59 - 61

8. DECKART Harald: Nuklearmedizin in Theorie und Praxis. VEB Gustav Fischer Verlag Jena, 1979: 324 - 328

9. EIGLER J., BUCHDORN E., DEETJEN P.: Niere und ableitende Harnwege. Physiologische Grundlagen. In: SIEGENTHALER W., Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976: 850

10. EVRIN P.-E. und NILSSON K.: $ß_2$-microglobulin production in vitro by human hematopoitic mesenchymal, and epitelial cells. J. Immunol. 1974, 112: 137 - 144

11. EVRIN P.-E. und PERTOFT H.: $ß_2$-microglobulin in human blood cells. J. Imunnol. 1973, 111: 1147 - 1154

12. EVRIN P.-E, PETERSON P.A. et al.: Radioimmunoassay of $ß_2$-Microglobulin in Human Biological Fluids. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1971, 28: 439 - 443

13. EVRIN P.-E. und WIBELL L.: The Serum Levels and Urinary Excretion of $ß_2$-Microglobulin in Apperantly Healthy Subjects. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29 (1972) p. 69 - 74

14. EVRIN P.-E. und WIBELL L.: Serum $ß_2$-microglobulin in various disorders. Clin. Chim. Acta 43 1973, 43: 183 - 186

15. FAREH-MOGHADAM A., MANTEL W., NEUMEIER D., HANNIG Ch., KRISTIN H. und OTTE M.: Wertigkeit der Bestimmung von $ß_2$-Microglobulin ($ß_2$m) und carcinoembryonales Antigen (CEA) in der Diagnostik des Pancreascarcinoms. Klin. Wschr. 1978, 56: 267 - 270

16. GELKE D., KULT J., HÜTTIG H. und HEIDLAND A.: $ß_2$-Mikroglobulin bei gesunden und nierenkranken Kindern. Z. Kinderheilk. 1975, 119: 293 - 298

17. HALL P. W. und VASILJEVIC M.: Beta$_2$-microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropathy. J. Lab. clin. Med. 1973, 81: 897 - 904

18. HEIDENREICH P., HÖR G., KEMPKEN K., BOTTERMANN P., PABST H. W.: Nierenclearance-Untersuchungen mit ^{131}J-Hippuran und ^{99m}Tc-DTPA bei Nephropathien im Rahmen des Diabetes mellitus. In: PABST H. W., HÖR G., SCHMIDT H. A. E. (Hrsg.): Nuklearmedizin, Stuttgart - New York F. K. Schattauer 1975: 392

19. HODLER J., VORBURGER C.: Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: SIEGENTHALER W., Klinische Pathophysiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976: 874

20. JOHANSSON B. G. und RAVNSKOV U.: The serum level and urinary excretion of a_2-microglobulin, $ß_2$-microglobulin and lysozyme in renal disease. Scand. J. Urol. Nephrol. 1972, 6: 249 - 256

21. KAUL A., OEFF K., ROEDLER H. D., VOGELSANG T.: Radiopharmaka - biokinetische Daten und Ergebnisse von Neuberechnungen der Strahlendosis. Inf. Dienst Nucl. med. Klinikum Steglitz der F.U. Berlin 1973

22. KJELLSTRÖM T., SHIROISHI K., EVRIN P.-E.: Urinary $ß_2$-Microglobulin Excretion among People Exposed to Cadmium in the General Environment. Environmental Research 1977, 13: 318 - 344

23. KJELLSTRÖM T., EVRIN P.-E., RAHNSTER B.: Dose-Response Analysis of Cadmium-Induced Tubular Proteinuria. Environmental Research 1977, 13: 303 - 317

24. KULT J.: $ß_2$-Mikroglobulin in Serum und Urin - Ein Parameter der glomerulären und tubulären Funktion. Aus der Nephrologischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg (Dir.: Prof. Dr. H. A. Kühn)

25. KULT J., LÄMMLEIN CH., RÖCKEL A. und HEIDLAND A. Beta$_2$-Mikroglobulin im Serum - ein Parameter des Glomerulumfiltrates. Dtsch. med. Wsch. 1974, 99: 1686 - 1688

26. MAACK T.: Renal Handling of Low Molecular Weight Proteins. Am. J. med. 1975, 58: 57

27. MANTEL W., FATEH-MOGHADAM A., SANDEL P.: Zur Methodik und Aussagefähigkeit der Bestimmung von $ß_2$-Mikroglobulin. Vortrag anläßlich der Tagung der Deutschen und Niederländischen Gesellschaft für Klinische Chemie, Aachen 9. - 12. 3. 1977

28. MARX J. L.: Immunology: Role of $ß_2$-Microglobulin. Science 1974, 185: 428 - 429

29. NAKAMURO K., TANIGAKI N. und PRESSMANN D.: Multiple Common Properties of Human $ß_2$-Microglobulin and the Common Portion Fragment Derived from HL-A- Antigen Molecules. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1973, 70: 2863 - 2865

30. OBERHAUSEN E., ROHMANN A.: Bestimmung der Nierenclearance durch externe Gammastrahlenmessungen. In: FELLINGER K., HÖFER R.: Radionuklide in Kreislaufforschung und Diagnostik. Stuttgart - New York F.K. Schattauer 1968: 323

31. ORLOFF J., BERLINER R. W.: Renal Physiology, Handbook of Physiology, Section 8, American Physiological Society. Washington D.C. 1973: 108

32. PABST H. W., HÖR G.: Nephrologie und Urologie. In: Handbuch der Medizinischen Radiologie, Band 2: Nuklearmedizin, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1976

33. PETERSON P. A., EVRIN P.-E. und BERGGARD I.: Differentiation of Glomerular, Tubular, and Normal Proteinuria : Determinations of Urinary Excretion of $ß_2$-Microglobulin, Albumin, and Total Protein. J. Clin. Invest. 1969, 48: 1189 - 1198

34. PETERSON P. A., RASK L., LINDBLOM J. B.: Highly Purified Papain-Solubilized HL-A Antigens Contain $ß_2$-Microglobulin. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1974, 71: 35 - 39

35. PETERSON P. A. et al.: $ß_2$-Microglobulin - A free Immunoglobulin Domain. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1972, 69: 1697

36. RABKIN R., SIMON N. M., STEINER S., COLWELL J.: Effect of Renal Disease on Renal Uptake and Excretion of Insulin in Man. New Engl. J. of Medicine 1970, 282: 182 - 186

37. RAVNSKOV U., JOHANSSON B. G., GÖTHLIN J.: Renal Extraction of $ß_2$-Microglobulin. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1972, 30: 71 - 75

38. RICANTI E. S. und HALL P. W.: Correlation of Proteinuria and Renal Function in Cadaveric Transplants. Protides of the biological fluids - 21st Colloquium. Ed. H. Peeters, Pergamon Press, Oxford and New York 1973: 357 - 361

39. ROTHAUGE C. F.: Die seitengetrennte, quantitative Nierenfunktionsprüfung. Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg, Band 36

40. SCHALLER K. H.: Der Einsatz der $ß_2$-Mikroglobulin-Bestimmung zur arbeitsmedizinischen Überwachung Cadmium-exponierter Personen. Aus dem Institut für Arbeits- und Sozialmedizin und der Poloklinik für Berufskrankheiten der Universität Erlangen-Nürnberg (Dir.: Prof. Dr. med. H. Valentin)

41. SCHALLER K. H., STOEPPLER M., SCHIELE R., WETLE D. und GOSSLER K.: Untersuchungen bei Cadmium-Belasteten Personen zur Abschätzung der Exposition und ihrer Wirkung. Bericht über die 18. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e. V. gemeinsam mit dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e. V., Frankfurt/M. 24. - 27. Mai 1978, A. W. Genter Verlag, Stuttgart

42. SCHARDIJN G., STATIUS van EPS L. W., SWAAK A.: Urinary $ß_2$-Microglobulin in Upper and Lower Urinary-Tract Infections. The Lancet 1979, April: 805 - 807

43. SCHIELE R.: Die $ß_2$-Mikroglobulinurie als frühdiagnostisches Kriterium einer Cadmium-Nephropathie in der Arbeitsmedizin. Vortrag auf dem $ß_2$-Mikroglobulin-Symposium am 20. 10. 1978 in Erlangen. Wissenschaftliche Leitung : Prof. Dr. med. H. Valentin. Direktor des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin und der Poliklinik für Berufskrankheiten der Universität Erlangen-Nürnberg

44. SHIGEMATSU I., MINOWA M., YOSHIDA T. und MIYAMOTO K.: Recent Results of Health Examinations on the General Population in Cadmium-Polluted and Control Areas in Japan. Environmental Health Perspectives 1979, 28: 205 - 210

45. SCHUSTER J., GOLD P., POULIK M. D.: $ß_2$-Microglobulin Levels in Cancerous and other Disease States. Clin. Chim. Acta 1976, 67: 307 - 313

46. SMITHIES O. und POULIK M. D.: Initiation of Protein Synthesis at an Unusual Position in an Immunoglobulin Gene. Science 1972, 175: 187 - 189

47. VAHLQUIST A., PETERSON P. A., WIBELL L.: Metabolism of the Vitamin A Transporting Protein Complex. I. Turnover Studies in Normal Persons and in Patients with Chronic Renal Failure. Europ. J. Clin. Invest. 1973, 3: 352

48. WIBELL L.: Studies of $ß_2$-microglobulin in human serum, urin and amniotic fluid. Acta Universita Upsaliensis, 1974, 183

49. WIBELL L. und EVRIN P.-E.: Urinary $ß_2$-microglobulin in patients with renal disease - A study during augmented diuresis. Im Druck (1974)

50. WIBELL L., EVRIN P.-E. und BERGGARD I.: Serum $ß_2$-Microglobulin in Renal Disease. Nephron 1973, 10: 320 - 331

51. WIBELL L., KARLSSON A.: Urinary Excretion of $ß_2$-Microglobulin after the Induction of a Diuresis. Nephron 1976, 17: 343 - 352

52. WIBELL L.: Studies on $ß_2$-Microglobulin in Patients and normal Subjects. Acta Clinica Belgica 1976, 31(8): 14 - 25

53. ZUM WINKEL K.: Nierendiagnostik mit Radioisotopen. Funktionelle und morphologische Ergebnisse in Experiment und Klinik. Georg Thieme Verlag , Stuttgart 1964

Lebenslauf

Am 6. Mai 1954 wurde ich in Wuppertal als 2. Sohn des Bankangestellten Hermann Fink und seiner Frau Ilse, geb. Schmitt, geboren.

Vom 1. 4. 1961 bis 31. 3. 1965 besuchte ich die katholische Volksschule Hesselnberg in Wuppertal, von der ich auf das Gymnasium Siegesstraße in Wuppertal Barmen überwechselte. Dort legte ich am 15. 5. 1973 die Reifeprüfung ab.

Vom 2. 7. 1973 bis 30. 9. 1974 leistete ich den Grundwehrdienst als Sanitätsunteroffizier in der Bundeswehr ab.

Vom 1. 10. 1974 bis 31. 3. 1977 nahm ich in der Krankenpflegeschule des Klinikums Barmen an der Krankenpflegeausbildung teil. Dort legte ich auch das Examen ab.

Im Oktober 1976 erhielt ich die Zulassung zum Studium der Humanmedizin. Während der vorklinischen Ausbildung studierte ich an der Ruhr-Universität Bochum. 1978 bestand ich dort die ärztlich Vorprüfung. Im Anschluß daran wechselte ich zur Universität Düsseldorf, an der ich zur Zeit im 6. Semester der klinischen Ausbildung studiere.

Lothar Fink